

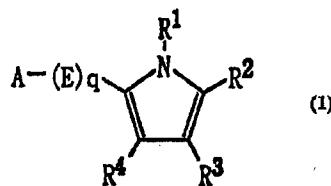


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 207/335, 207/34, 401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 409/04, 413/04, 417/04, 491/52, A61K 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55	A1	(11) 国際公開番号 WO 96/40634 (43) 国際公開日 1996年12月19日(19.12.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01526		(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, UA, US, VN, ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州 特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) 国際出願日 1996年6月6日(06.06.96)		添付公開書類 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。
(30) 優先権データ 特願平7/140698 1995年6月7日(07.06.95) JP		国際調査報告書
(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について） 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)[JP/JP] 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP)		
(72) 発明者；および (75) 発明者／出願人（米国についてのみ） 津田正己(TSUDA, Masami)[JP/JP] 〒610-01 京都府城陽市長池北清水64-88 Kyoto, (JP)		
田中充士(TANAKA, Mitsushi)[JP/JP] 〒520-32 滋賀県甲賀郡甲西町夏見1513 Shiga, (JP) 中村文胤(NAKAMURA, Ayatsugu)[JP/JP] 〒630 奈良県奈良市三条町606-76 奈良ハイタウン5-203 Nara, (JP)		

(54) Title : PYRROLE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITION

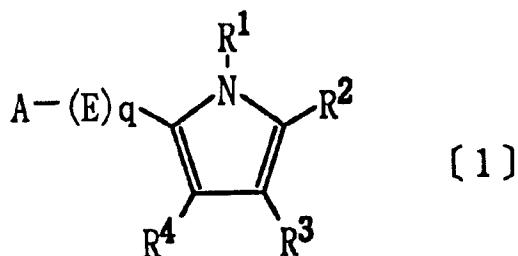
(54) 発明の名称 ピロール誘導体及び医薬組成物



(57) Abstract

A medicinal composition which comprises as the active ingredient a pyrrole derivative represented by general formula (1), a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate of either of the same, wherein R¹ represents hydrogen or alkoxy carbonyl amino; R² represents alkyl, optionally substituted aryl, an optionally substituted aromatic heterocycle, unsubstituted amino, monoalkyl-substituted amino, dialkyl-substituted amino or optionally substituted cyclic amino; R³ represents cyano or carbamoyl; R⁴ represents hydrogen or alkyl; E represents alkylene; q is 0 or 1; and A represents methyl, optionally substituted aryl or an optionally substituted aromatic heterocycle. The medicinal composition is efficacious in treating frequent urination or urinary incontinence.

本発明は、次の式〔1〕



(式中、R¹は水素又はアルコキシカルボニルアミノを表す。R²は、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい芳香族複素環基、無置換アミノ、モノアルキル置換アミノ、ジアルキル置換アミノ、又は置換されていてもよい環状アミノを表す。R³はシアノ又はカルバモイルを表す。R⁴は水素又はアルキルを表す。Eはアルキレンを表す。qは0又は1を表す。Aは、メチル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよい芳香族複素環基を表す。) で表されるピロール誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物を有効成分とする医薬組成物に関する。

本発明医薬組成物は、頻尿又は尿失禁治療に有効である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	I	リヒテンシュタイン	P	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	L	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EES	エストニア	K	シリラントカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ESS	スペイン	R	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FIR	フィンランド	S	レソト	SD	スードン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FRA	フランス	T	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GAB	ガボン	U	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GEI	イギリス	V	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルガリア・ファソ	GN	グルジア	M	モナコ	SK	スロヴァキア
BG	ブルガリア	GRU	ギニア	D	モルドバ共和国	SN	セネガル
BI	ベナン	HUE	ギリシャ	M	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	IEL	ハンガリー	G	マケドニア旧ユーゴスラ	TG	チャド
BY	ベラルーシ	IEL	アイルランド	M	マケドニア共和国	TJ	トーゴ
CA	カナダ	IST	イスラエル	L	マリ	TM	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	アイスランド	MN	モンゴル	TR	トルコ
CG	コンゴ	IP	イタリア	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	日本	MW	マラウイ	UG	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KGP	ケニア	MX	メキシコ	US	ウガンダ
CM	カメルーン	KPP	キルギスタン	NE	ニジェール	UZ	アメリカ合衆国
CN	中国	KR	朝鮮民主主義人民共和国	NO	オランダ	VN	ウズベキスタン
CU	キューバ	KR	大韓民国	NZ	ノールウェー		ヴィエトナム
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン		ニュージーランド		

明細書

ピロール誘導体及び医薬組成物

技術分野

本発明は、医薬品として有用なピロール誘導体及びその薬学的に許容される塩並びにそれらのいずれかの溶媒和物に関する。

本発明に係る化合物は、膀胱容量増大作用を示し、頻尿又は尿失禁の治療に有用である。

背景技術

一般に、健常人の排尿回数は1日4～6回で、夜間就寝中は通常排尿しない。排尿回数が異常に増加した状態を頻尿といい、尿の流出が不随意に起こる状態を尿失禁という。何れも、本人にとって睡眠が障害されたり、外出が制限されたりして苦痛の多い病態である。特に寝たきり老人や痴呆症患者での頻尿又は尿失禁の発現頻度は高く、本領域の有用な治療剤の開発が患者、臨床医のみならず介護者をも含めた切実な問題となってきている。

膀胱容量を増大させることにより頻尿又は尿失禁状態を改善することを目的とした治療剤としてフラボキサート、オキシブチニン、プロピベリン等が使用されている。

一方、本発明に係る化合物に類似するピロール誘導体としては、次の表1に記載した化合物が知られているが、頻尿又は尿失禁の治療など第一医薬として有用であることは知られていない。

表1

化合物番号	構造式	文献名
R1		J. Prakt. Chem., 318, 663(1976).
R2		J. Heterocyclic Chem., 14, 383(1977). Z. Chem., 1, 349(1961).
R3		J. Heterocyclic Chem., 14, 383(1977).
R4		J. Heterocyclic Chem., 14, 383(1977).
R5		Khim. Geterotsiki. Soedim., (9), 1217, (1975) (Chem. Abstr., 84, 59299(1976))
R6		J. Heterocyclic Chem., 14, 383(1977).

(表1の続き)

R7		Khim. Geterotsiki. Soedim., (9), 1217, (1975) (Chem. Abstr., 84, 59299(1976))
R8		J. Pharm. Sci., 68, 317(1979).
R9		Synthesis, 217(1979).
R10		Synthesis, 55(1974).
R11		J. Pharm. Sci., 65, 908(1976). J. Heterocyclic Chem., 23, 397(1986).
R12		Farmaco, Ed. Sc., 43, 103(1988).
R13		Khim. Geterotsiki. Soedim., (9), 1217, (1975) (Chem. Abstr., 84, 59299(1976))

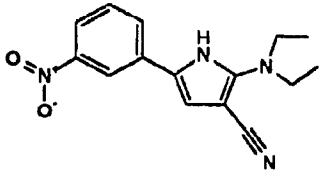
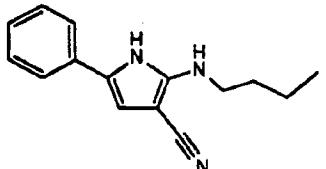
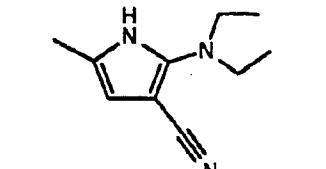
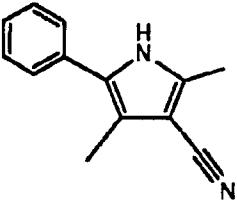
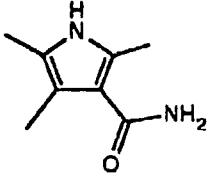
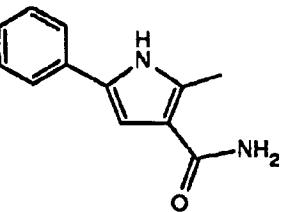
(表1の続き)

R14		J. Heterocyclic Chem., 14, 383(1977).
R15		Khim. Geterotsiki. Soedim., (9), 1217, (1975) (Chem. Abstr., 84, 59299(1976))
R16		Farmaco, Ed. Sc., 43, 103(1988).
R17		Farmaco, Ed. Sc., 43, 103(1988).
R18		Farmaco, Ed. Sc., 43, 103(1988).
R19		Farmaco, Ed. Sc., 43, 103(1988).

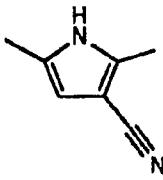
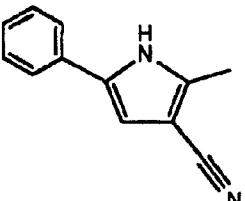
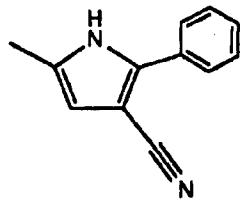
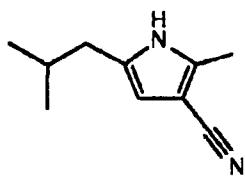
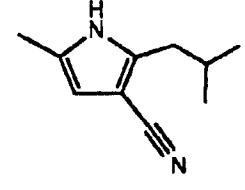
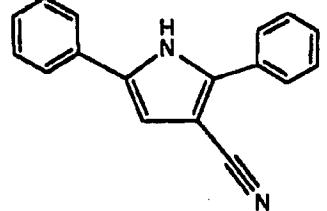
(表1の続き)

R20		Farmaco, Ed. Sc., 43, 103 (1988).
R21		Farmaco, Ed. Sc., 43, 103 (1988).
R22		Farmaco, Ed. Sc., 43, 103 (1988).
R23		Farmaco, Ed. Sc., 43, 103 (1988).
R24		Farmaco, Ed. Sc., 43, 103 (1988).
R25		Farmaco, Ed. Sc., 43, 103 (1988).

(表1の続き)

R26		Farmaco, Ed. Sc., 43, 103 (1988).
R27		Farmaco, Ed. Sc., 43, 103 (1988).
R28		Farmaco, Ed. Sc., 43, 103 (1988).
R29		J. Chem. Res., Synop. (8), 266 (1992). J. Chem. Res., Miniprint, 2049 (1992).
R30		Heterocycles, 10, 261 (1978).
R31		Heterocycles, 10, 261 (1978).

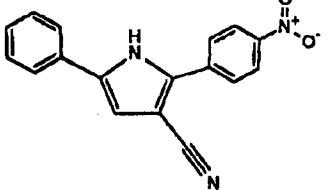
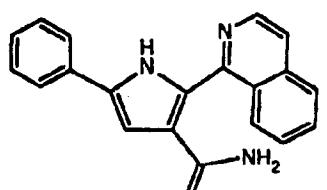
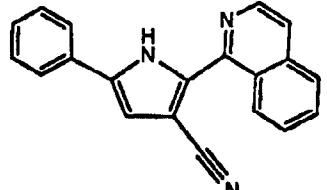
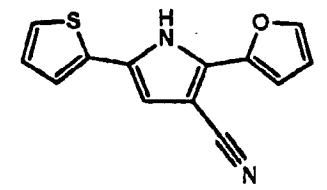
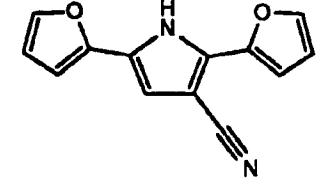
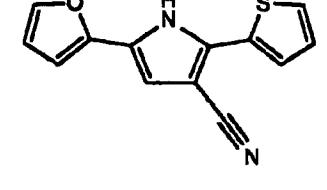
(表1の続き)

R32		J. Org. Chem., 43, 4273(1978). J. Chem. Soc., B, (1), 79(1970).
R33		J. Org. Chem., 43, 4273(1978).
R34		J. Org. Chem., 43, 4273(1978). EP 358047 A2.
R35		J. Org. Chem., 43, 4273(1978).
R36		J. Org. Chem., 43, 4273(1978).
R37		J. Org. Chem., 43, 4273(1978). Heterocycles, 20, 829(1983).

(表1の続き)

R38		J. Chem. Soc., B, (1), 79 (1970).
R39		Gazz. Chim. Ital., 71, 375 (1941).
R40		Justus Liebigs Ann. Chem., 447, 43 (1926).
R41		WO 93/19067.
R42		EP 480204 A1.
R43		EP 314009 A2. EP 389904 A2.

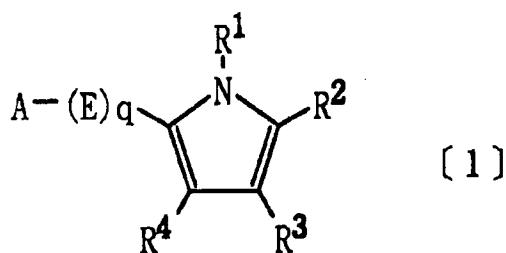
(表1の続き)

R44		Chem. Ber., 105, 1258 (1972).
R45		J. Org. Chem., 31, 4110 (1996).
R46		J. Org. Chem., 31, 4110 (1996).
R47		EP 389904 A2.
R48		EP 389904 A2.
R49		EP 389904 A2.

発明の開示

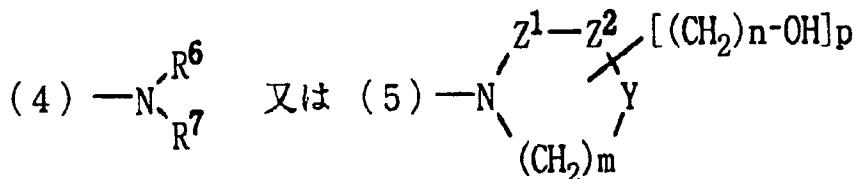
本発明者らは、従来より知られている頻尿又は尿失禁治療剤とは構造が異なる、より優れた作用を示す医薬を得ることを目的に研究を重ねてきた。

その結果、次の式〔1〕で表されるピロール誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物が優れた膀胱容量増大作用を持ち、頻尿又は尿失禁治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。



式中、R¹は水素又はアルコキシカルボニルアミノを表す。

R²は、(1)アルキル、(2)置換されていてもよいアリール、(3)置換されていてもよい芳香族複素環基、



を表す。

R⁶、R⁷は同一又は異なって、(1)水素又は(2)アルキル(かかるアルキルは(1)ヒドロキシ、(2)アルコキシで置換されていてもよいアリール又は(3)芳香族複素環基で置換されていてもよい。)を表す。

Z¹、Z²は同一又は異なって-C H₂-又は>C=Oを表す。但し、Z¹、Z²共に>C=Oの場合を除く。

Yは $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $>NR^9$ を表す。

R^9 は水素、アルキル、アシル、アリール又は芳香族複素環基を表す。

mは1～3の整数を表し、nは0～2の整数を表し、pは0又は1を表す。

R^2 が置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい芳香族複素環基を表す場合、かかるアリール又は芳香族複素環基の置換基としては、(1)ハロゲン、(2)ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、(3)シアノ、(4)ニトロ、(5)アルコキシカルボニル、(6)ヒドロキシ、(7)アルコキシ(かかるアルコキシはハロゲン、アルコキシで置換されていてもよいアリール又はアルコキシで置換されていてもよい。)、(8) $-NH_2$ 、 R^{82} 及び(9) $-NR^{83}R^{84}$ からなる群から1個、又は異なるものが2個～3個選ばれる。又は2個の隣接した置換基が一緒になって、 $-O-(CH_2)_t-O-$ を表してもよい。

R^{82} は、(1)アルキル又は(2)アルキルで置換されていてもよいアリールを表す。

tは1又は2を表す。

R^{83} 、 R^{84} は同一又は異なって、(1)水素、(2)アルキル又は(3)アシルを表す。又は R^{83} 、 R^{84} は隣接するNと一緒にになって5員環～7員環の環状アミノを表す。

R^8 はシアノ又はカルバモイルを表す。

R^4 は水素又はアルキルを表す。

Eはアルキレンを表し、qは0又は1を表す。

Aは、(1)メチル、(2)置換されていてもよいアリール又は(3)置換されていてもよい芳香族複素環基を表す。

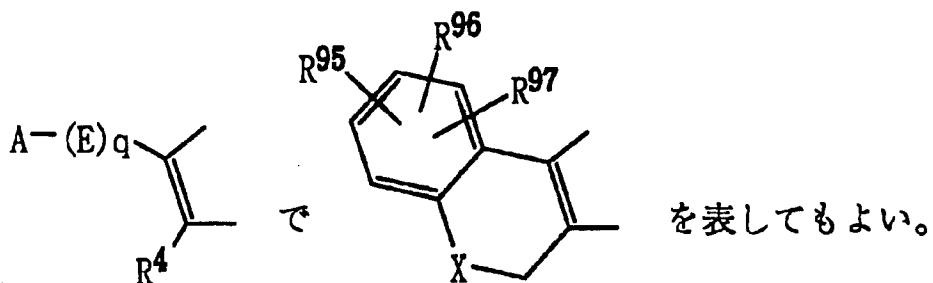
Aが置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい芳香族複素環基を表す場合、かかるアリール又は芳香族複素環基の置換基としては、(1)ハロゲン、(2)ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、(3)シアノ、(4)ニトロ、(5)アルコキシカルボニル、(6)ヒドロキシ、(7)アルコキシ(かかるアルコキシはハロゲン、アルコキシで置換されていてもよいアリール又はアルコキシで置換されていてもよい。)、(8)-NHSO₂R⁹²及び(9)-NR⁹³R⁹⁴からなる群から1個、又は異なるものが2個~3個選ばれる。又は2個の隣接した置換基が一緒になって、-O-(CH₂)_u-O-を表してもよい。

R⁹²は、(1)アルキル又は(2)アルキルで置換されていてもよいアリールを表す。

uは1又は2を表す。

R⁹³、R⁹⁴は同一又は異なって、(1)水素、(2)アルキル又は(3)アシルを表す。又はR⁹³、R⁹⁴は隣接するNと一緒にになって5員環~7員環の環状アミノを表す。

A-(E)q、R⁴及びピロール環の二重結合は一緒になって、



Xは-O-、-S-又は>NR⁹⁰を表す。R⁹⁰はアルキルを表す。R⁹⁰、R⁹¹、R⁹²としては同一又は異なって、(1)水素、(2)ハロゲン、(3)ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、(4)シアノ、(5)ニトロ、(6)アルコキシカルボニル、(7)ヒドロキシ、(8)アルコキシ(かかるアルコキシはハロゲン又はアルコキシで置換されてもよい。)、(9)-NH₂R⁹²(R⁹²は前記と同じ。)及び(10)-NR⁹³R⁹⁴(R⁹³、R⁹⁴は前記と同じ。)からなる群から選ばれる。また、R⁹⁵、R⁹⁶、R⁹⁷のいずれか2個の隣接した置換基が一緒になって、-O-(CH₂)_u-O-(uは前記と同じ。)を表してもよい。

本発明は式〔1〕で表される化合物を有効成分とする医薬組成物に関する。さらに、本発明は式〔1〕で表される化合物に関する。

式〔1〕で表される化合物には、各置換基の組み合わせによっては公知の化合物も含まれる。しかし、これらの化合物が膀胱容量増大作用を有することは、本発明者らにより初めて見出された。

式〔1〕で表されるピロール誘導体の中で、次の(1)～(28)の化合物は公知であるが、これらを除く化合物は、文献未記載の新規化合物である。

- (1) R¹が水素、R²がNH₂、R³がシアノ、R⁴がメチル、qが0、Aがメチル、フェニル又は4-ヒドロキシフェニルである場合、
- (2) R¹が水素、R²がNH₂、R³がシアノ、R⁴がメチル、- (E) q-が-CH₂-、Aがメチル、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-クロロフェニル又は3-インドリルである場合、
- (3) R¹が水素、R²がモルホリノ、R³がシアノ、R⁴が水素、qが0、

Aがメチル又はフェニルである場合、

- (4) R¹が水素、R²が1-ピロリジニル、R³がシアノ、R⁴が水素、qが0、Aがフェニル、4-プロモフェニル、4-ニトロフェニル又は2, 4-ジメチルフェニルである場合、
- (5) R¹が水素、R²が1-ピペリジニル、R³がシアノ、R⁴が水素、qが0、Aがフェニル又は4-プロモフェニルである場合、
- (6) R¹が水素、R²がジエチルアミノ、R³がシアノ、R⁴が水素、qが0、Aがメチル、フェニル、4-プロモフェニル又は3-ニトロフェニルである場合、
- (7) R¹が水素、R²がNH₂、R³がシアノ、R⁴がメチル、- (E) q-が-CH₂CH₂-、Aがメチルである場合、
- (8) R¹が水素、R²がNH₂、R³がシアノ、R⁴がn-プロピル、- (E) q-が-CH₂-、Aがメチルである場合、
- (9) R¹が水素、R²がNH₂、R³がシアノ、R⁴がメチル、- (E) q-が-CH(CH₃)CH₂-、Aがメチルである場合、
- (10) R¹が水素、R²がNH₂、R³がシアノ、R⁴がエチル、qが0、Aがメチルである場合、
- (11) R¹が水素、R²がメチルアミノ、R³がシアノ、R⁴がメチル、qが0、Aがメチルである場合、
- (12) R¹が水素、R²が2-オキソピロリジン-1-イル、R³がシアノ、R⁴がメチル、qが0、Aがメチルである場合、
- (13) R¹が水素、R²が1-ピペリジニル、R³がシアノ、R⁴がメチル、qが0、Aがフェニルである場合、
- (14) R¹が水素、R²がn-ブチルアミノ、R³がシアノ、R⁴が水素、

q が 0、 A がフェニルである場合。

(15) R^1 が水素、 R^2 がメチル、 R^3 がシアノ、 R^4 がメチル、 q が 0、 A がメチル又はフェニルである場合。

(16) R^1 が水素、 R^2 がメチル、 R^3 がカルバモイル、 R^4 がメチル、 q が 0、 A がメチルである場合。

(17) R^1 が水素、 R^2 がメチル、 R^3 がカルバモイル、 R^4 が水素、 q が 0、 A がメチル又はフェニルである場合。

(18) R^1 が水素、 R^2 がメチル、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、 q が 0、 A がメチル、 又はフェニルである場合。

(19) R^1 が水素、 R^2 がメチル、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、
- (E) q - が $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 A がメチルである場合。

(20) R^1 が水素、 R^2 がフェニル、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、 q が 0、 A がメチル又はフェニルである場合。

(21) R^1 が水素、 R^2 がイソブチル、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、 q が 0、 A がメチルである場合。

(22) R^1 が水素、 R^2 が 4-メトキシカルボニルフェニル、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、 q が 0、 A がメチルである場合。

(23) R^1 が水素、 R^2 が 4-メトキシカルボニルフェニル、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、
- (E) q - が $-CH_2-$ 、 A がメチルである場合、

(24) R^1 が水素、 R^2 が 2-チエニル、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、 q が 0、 A が 2-チエニル又は 2-フリルである場合。

(25) R^1 が水素、 R^2 が 4-ニトロフェニル、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、 q が 0、 A がフェニルである場合。

(26) R^1 が水素、 R^2 が 1-イソキノリル、 R^3 がシアノ又はカルバモ

イル、R⁴が水素、qが0、Aがフェニルである場合。

(27) R¹が水素、R²が2-フリル、R³がシアノ、R⁴が水素、qが0、Aが2-チエニル又は2-フリルである場合。

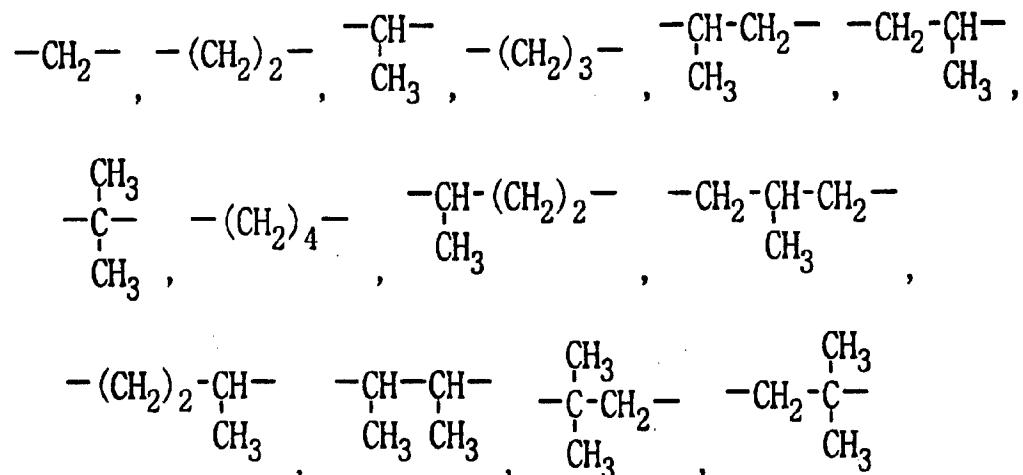
(28) R¹が水素、R²がメチル、R³がシアノ、R⁴がメチル、
- (E) q-が-C H₂-、Aがメチルである場合。

式〔1〕において示されるアルキルとしては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～4のもの、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルを挙げることができる。

アリールとしては、炭素数6～12のもの、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-ビフェニル、4-ビフェニルを挙げることができる。

芳香族複素環基としては、窒素、酸素又は硫黄を1～4個含む芳香族の5～6員環又はそれらのベンゼン縮合環（但し、2-ピロリル及び3-ピロリルを除く。）、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、1-テトラゾリル、2-フリル、3-フリル、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、2-チエニル、3-チエニルを挙げることができる。

アルキレンとしては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～4のもの、例えば、次のものを挙げることができる。



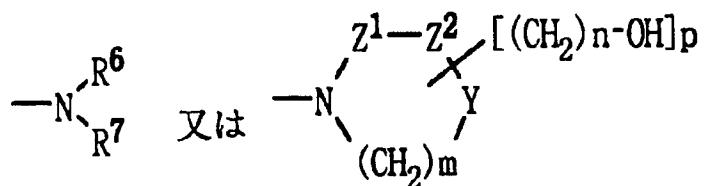
アルコキシ、アルコキシカルボニル又はアルコキシカルボニルアミノのアルキル部分としては、上記で例示したアルキルを挙げることができる。

ハロゲンとしては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を挙げることができる。

アシリルとしては、炭素数1～7のもの、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、イソヘキサノイル、ベンゾイルを挙げることができる。

$\text{NR}^{\text{83}}\text{R}^{\text{84}}$ 、 $\text{NR}^{\text{93}}\text{R}^{\text{94}}$ で示される5員環～7員環の環状アミノとしては、例えば、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ヘキサメチレンイミノを挙げることができる。

本発明に係る化合物〔1〕の中で好ましい化合物は、 R^2 が



である化合物である。

本発明に係る化合物〔1〕の中でさらに好ましい化合物は、
 R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素又はアルキル、 q
 が0、Aが置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよ
 い芳香族複素環基である化合物である。

本発明に係る化合物〔1〕の中で特に好ましい化合物は、次の(1)
 ～(6)の化合物である。

(1) R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、 R^3 がシアノ、 R^4 がメチル、 q が0、
 Aがフェニルである化合物。

(2) R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、 R^3 がシアノ、 R^4 がメチル、 q が0、
 Aが2-フルオロフェニルである化合物。

(3) R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、 R^3 がシアノ、 R^4 がメチル、 q が0、
 Aが2, 5-ジフルオロフェニルである化合物。

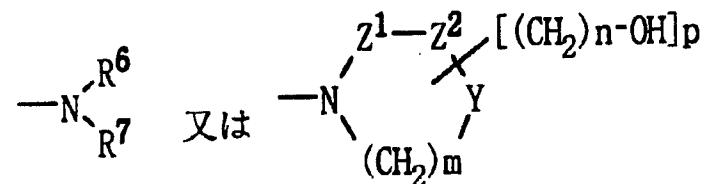
(4) R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、 R^3 がシアノ、 R^4 がメチル、 q が0、
 Aが3-ピリジルである化合物。

(5) R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、 q が0、A
 がフェニルである化合物。

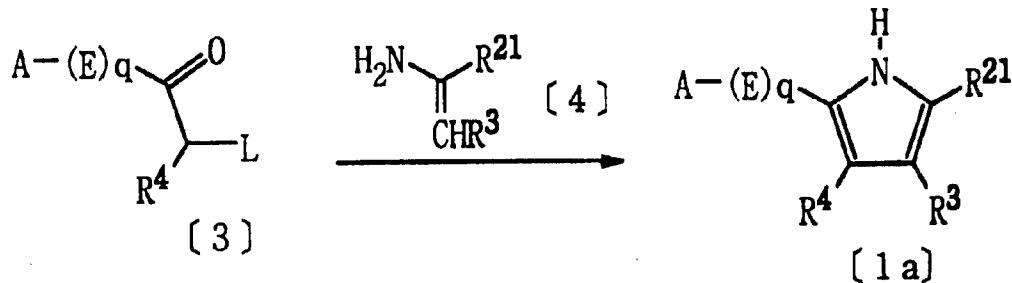
(6) R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、 q が0、A
 が4-フルオロフェニルである化合物。

本発明に係る化合物〔1〕は、例えば以下に示す方法により製造
 することができる。

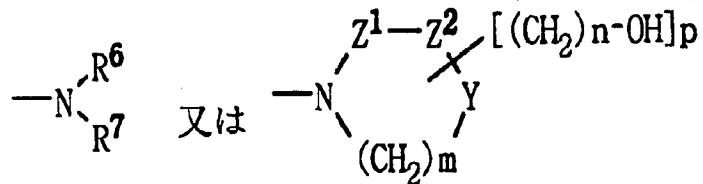
合成法A (式〔1〕において R^1 が水素、 R^2 が



である化合物〔1a〕の製造)



〔式中、A、E、q、R³、R⁴は前記と同じ。R²¹は、



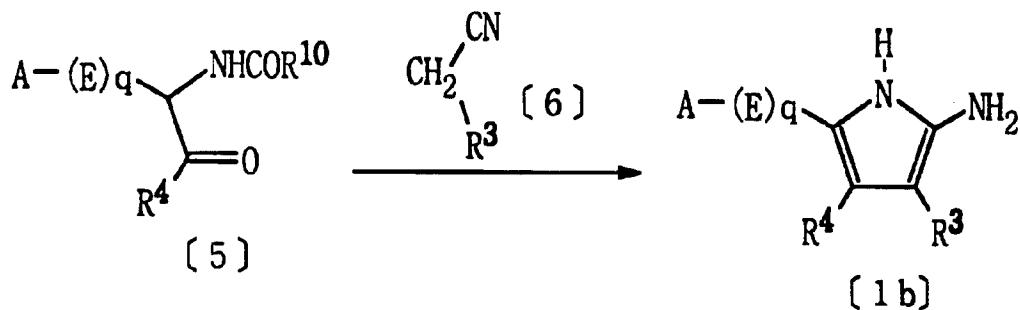
を表し、 R^6 、 R^7 、 Z^1 、 Z^2 、 Y 、 m 、 n 、 p は前記と同じ。Lは塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンを表す。〕

化合物〔3〕と化合物〔4〕を反応させることにより化合物〔1a〕を製造することができる。

本反応は、通常、反応に支障のない溶媒（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、iso-プロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、酢酸エチルなどの極性溶媒、又はこれらの混合溶媒）中、塩基（例えば、アンモニア、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジ

ン、トリエチルアミン) の存在又は非存在下に-20~100 °Cで行うことができる。反応時間は、化合物〔3〕及び化合物〔4〕の種類、反応温度によって異なるが、通常、1分~24時間が適当である。化合物〔4〕の使用量は化合物〔3〕に対して、通常、1~2倍モル量である。また、塩基として化合物〔4〕の過剰量を用いることができる。

合成法B (式〔1〕においてR¹が水素、R²がNH₂である化合物〔1b〕の製造)



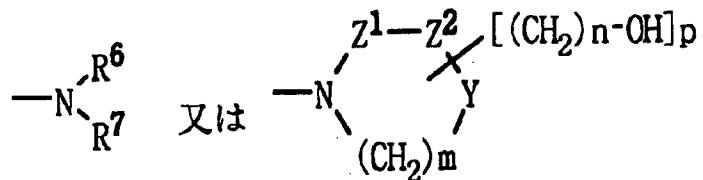
[式中、A、E、q、R³、R⁴は前記と同じ。R¹⁰は前記と同様のアルキルを表す。]

化合物〔5〕と化合物〔6〕を反応させることにより、化合物〔1b〕を製造することができる。

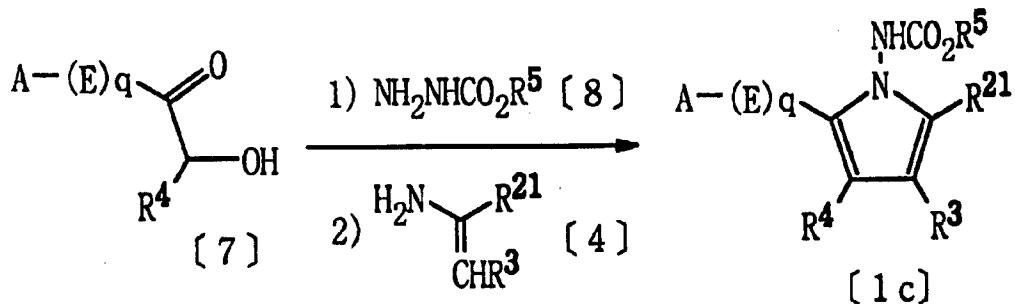
本反応は、通常、反応に支障のない溶媒（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、iso-プロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）

などの極性溶媒、又はこれらの混合溶媒) 中、塩基(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのナトリウムアルコキシド、ピペリジン、トリエチルアミン、30~60%水酸化ナトリウム水溶液、30~60%水酸化カリウム水溶液)でpH 9.5~10.5に調整し、-10~100℃で行うことができる。反応時間は、化合物[5]及び化合物[6]の種類、反応温度によって異なるが、通常、5分~24時間が適当である。化合物[6]の使用量は化合物[5]に対して、通常、1~2倍モル量である。

合成法C (式[1]においてR¹がアルコキシカルボニルアミノ、R²が



である化合物[1c]の製造)



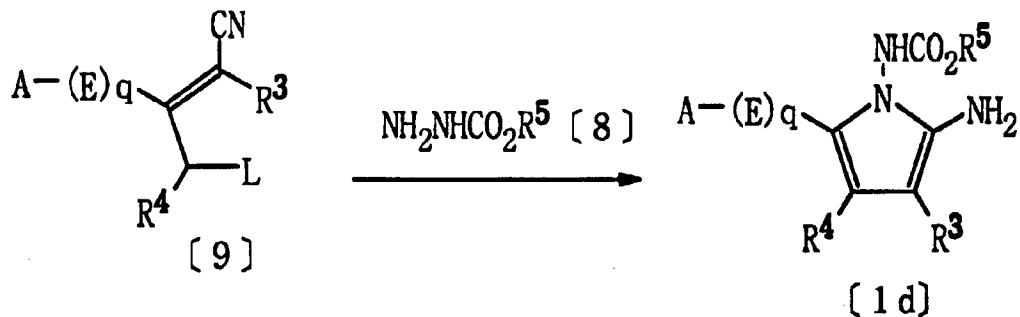
[式中、A、E、q、R²¹、R³、R⁴は前記と同じ。R⁵は直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1~4のアルキルを表す。]

公知の方法(J. Heterocyclic Chem., 17, 1793(1980))に準じて、化合物[7]と化合物[8]を反応させ、続いて化合物[4]を反応させることにより、化合物[1c]を製造することができる。

化合物〔7〕と化合物〔8〕の反応は、通常、反応に支障のない溶媒（例えば、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）などの極性溶媒、又はこれらの混合溶媒）中、触媒量の酸（例えば、濃塩酸、塩化亜鉛、三フッ化ホウ素）の存在又は非存在下に、副生成する水を留去しながら0～150℃で行うことができる。

続いてこの反応液に、化合物〔4〕を10～30℃で加え、さらに40～100℃に加熱する。反応時間は、化合物〔7〕、化合物〔8〕及び化合物〔4〕の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。化合物〔8〕及び化合物〔4〕の使用量は化合物〔7〕に対して、通常、1～1.2倍モル量である。

合成法D（式〔1〕においてR¹がアルコキシカルボニルアミノ、R²がNH₂である化合物〔1d〕の製造）



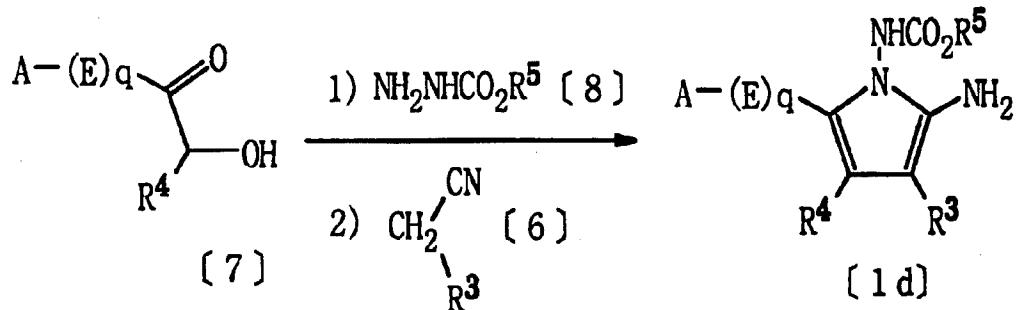
[式中、A、E、q、R³、R⁴、R⁵、Lは前記と同じ。]

公知の方法（J. Prakt. Chem., 318, 663(1976)）に準じて、化合物〔9〕と化合物〔8〕を反応させることにより化合物〔1d〕を

製造することができる。

本反応は、通常、反応に支障のない溶媒（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、iso-プロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）などの極性溶媒、又はこれらの混合溶媒）中、20～100℃で行うことができる。反応時間は、化合物〔9〕及び化合物〔8〕の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。化合物〔8〕の使用量は化合物〔9〕に対して、通常、1～1.2倍モル量である。

合成法E（式〔1〕においてR¹がアルコキシカルボニルアミノ、R²がNH₂である化合物〔1d〕の製造）



〔式中、A、E、q、R³、R⁴、R⁵は前記と同じ。〕

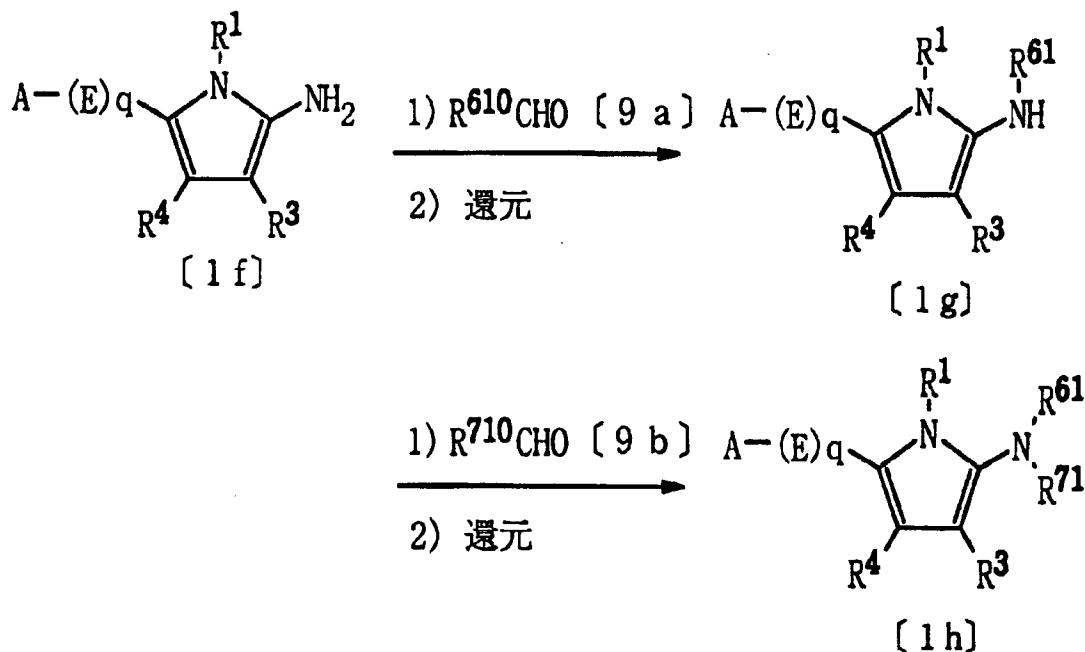
化合物〔7〕と化合物〔8〕を反応させ、続いて化合物〔6〕を反応させることにより、化合物〔1d〕を製造することができる。

本反応は、合成法Cにおいて、化合物〔4〕の替わりに化合物

[6] を用いて同様にして行うことができる。

前記の合成法 A～E で得た本発明化合物 [1] の中で R² が NH₂ である化合物 [1 f] から以下の合成法 F 又は合成法 G により、R² がアルキルで置換されたアミノである化合物を製造することができる。

合成法 F (式 [1] において R² がモノアルキル置換アミノである化合物 [1 g] 及び R² がジアルキル置換アミノである化合物 [1 h] の製造)



[式中、A、E、q、R¹、R³、R⁴は前記と同じ。R⁶¹、R⁷¹は同一又は異なって、前記と同様のアルキル（かかるアルキルは(1)ヒドロキシ、(2)アルコキシで置換されていてもよいアリール又は(3)芳香族複素環基で置換されていてもよい。）を表す。R⁶¹⁰、R⁷¹⁰は、それぞれR⁶¹、R⁷¹から付け根の-C H₂-を除いたものを表す。]

化合物 [1 f] とアルデヒド [9 a] を反応させ、つづいて還元

することにより化合物〔1 g〕を製造することができる。さらに同様にして化合物〔1 g〕とアルデヒド〔9 b〕から化合物〔1 h〕を製造することができる。

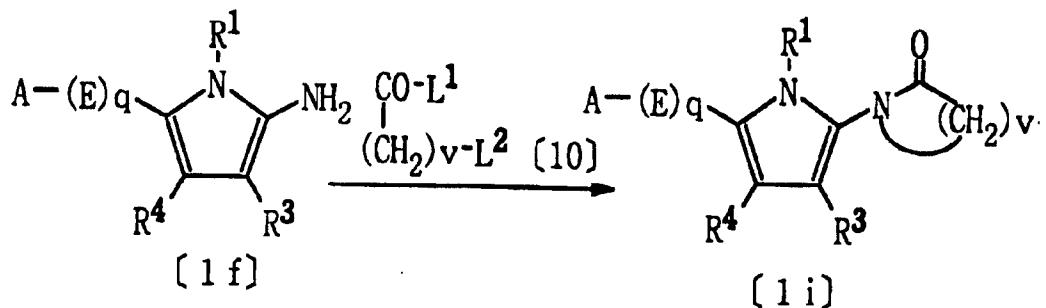
化合物〔1 f〕とアルデヒド〔9 a〕との反応は、通常、無溶媒又は反応に支障のない溶媒（例えば、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）などの極性溶媒、又はこれらの混合溶媒）中、脱水剤（例えば、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、活性硫酸カルシウム、モレキュラーシーブス）の存在又は非存在下0～150℃で行うことができる。反応時間は、化合物〔1 f〕及びアルデヒド〔9 a〕の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～120時間が適当である。化合物〔9 a〕の使用量は化合物〔1 f〕に対して、通常、1～1.2倍モル量である。

還元反応は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤を用い、反応に支障のない溶媒（例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、DMF、DMSO、アセトニトリル、酢酸エチル又はこれらの混合溶媒）中、-10～40℃で行うことができる。反応時間は、化合物〔1 f〕、アルデヒド〔9 a〕及び還元剤の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。還元剤の使用量は化合物〔1 f〕に対して、通常、1～10倍モル量である。

この合成法においてホルムアルデヒド（化合物〔9 a〕）（R⁰¹⁰=

H)、化合物 [9 b] ($R^{7-10} = H$) の替わりにオルトギ酸エステル（例えば、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル）を用いることができる。

合成法G (式[1]においてR²が2-オキソ環状アミノ(Yが-CH₂-)である化合物[1i]の製造)



[式中、A、E、q、 R^1 、 R^3 、 R^4 は前記と同じ。 L^1 、 L^2 は同一又は異なって塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンを表す。 v は3～5の整数を表す。]

化合物 [1 f] と化合物 [10] を反応させることにより化合物 [1 i] を製造することができる。

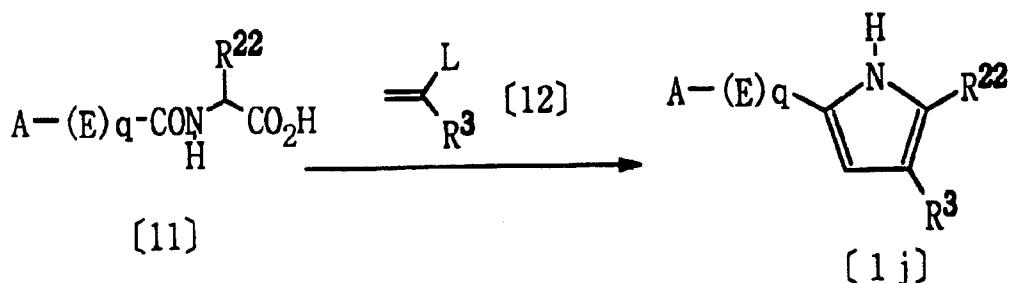
本反応は、まず、化合物 [10] のアシルハライド部分が反応し、次にアルキルハライド部分が反応する。

アシルハライド部分での反応は、通常、反応に支障のない溶媒（例えば、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）などの極性溶媒、又はこれらの混合溶媒）中、塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリ

ウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン) の存在下、-78~100 °Cで行うことができる。反応時間は、化合物〔1f〕及び化合物〔10〕の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分~24時間が適当である。化合物〔10〕の使用量は化合物〔1f〕に対して、通常、1~1.2倍モル量である。塩基の使用量は化合物〔1f〕に対して、通常、1~10倍モル量である。

アルキルハライド部分での反応は、前工程で得られた化合物と強塩基(例えば、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム)を反応に支障のない溶媒(例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)などの極性溶媒、又はこれらの混合溶媒)中、0~100 °Cで行うことができる。反応時間は、化合物〔1f〕及び化合物〔10〕の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分~24時間が適当である。強塩基の使用量は化合物〔1f〕に対して、通常、1~1.2倍モル量である。

合成法H (式〔1〕においてR¹が水素、R²が(1)アルキル、(2)置換されていてもよいアリール又は(3)置換されていてもよい芳香族複素環基、R⁴が水素である化合物〔1j〕の製造)

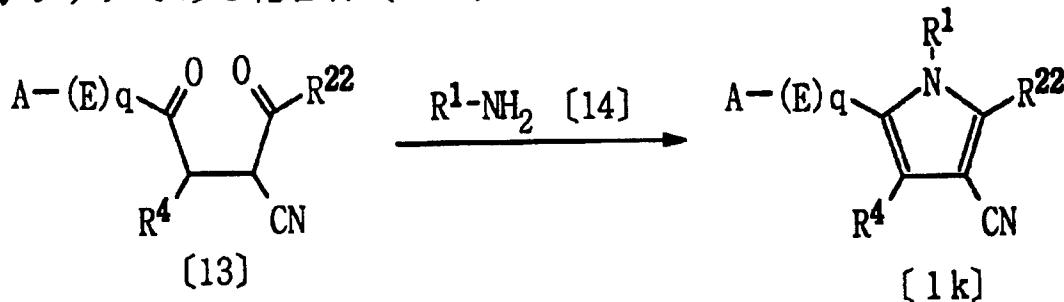


[式中、A、E、q、R³、Lは前記と同じ。R²²は(1)前記と同様のアルキル、(2)前記と同様の置換されていてもよいアリール又は(3)前記と同様の置換されていてもよい芳香族複素環基を表す。]

化合物〔11〕と化合物〔12〕を酸無水物（例えば、無水酢酸、無水プロピオン酸、A-(E)q-CO₂Hの無水物）存在下に反応させることにより、化合物〔1j〕を製造することができる。

本反応は、通常、上記の酸無水物を溶媒として使用し、0~160 ℃で行うことができる。反応時間は、化合物 [11] 及び化合物 [12] の種類、反応温度によって異なるが、通常、5分~24時間が適当である。化合物 [12] の使用量は化合物 [11] に対して、通常、10~20 倍モル量である。酸無水物の使用量は化合物 [11] に対して、通常、10~100 倍モル量である。

合成法 I (式 [1]においてR²が(1)アルキル、(2)置換されていてもよいアリール又は(3)置換されていてもよい芳香族複素環基、R³がシアノである化合物 [1 k] の製造)



[式中、A、E、q、R¹、R⁴、R²²は前記と同じ。]

化合物〔13〕と化合物〔14〕又はその酸付加塩を反応させることにより、化合物〔1k〕を製造することができる。

本反応は、通常、反応に支障のない溶媒（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、iso-プロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）などの極性溶媒、又はこれらの混合溶媒）中、酸触媒（例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸）の存在又は非存在下に、20～160℃で行うことができる。反応時間は、化合物〔13〕及び化合物〔14〕の種類、反応温度によって異なるが、通常、5分～18時間が適当である。化合物〔14〕の使用量は化合物〔13〕に対して、通常、1～5倍モル量である。酸触媒の使用量は化合物〔13〕に対して、通常、0.1～2倍モル量である。また、溶媒として酸触媒（例えば、酢酸）の過剰量を用いることができる。

本発明化合物〔1〕の中で、R³がシアノである化合物は、公知の方法によりR³をカルバモイルに変換することができる。

本発明化合物〔1〕の中で、R²、Aがニトロ置換アリール又はニトロ置換芳香族複素環基である化合物は、ニトロを公知の方法により、アミノに変換することができる。

化合物〔1〕は、上記の反応混合物から通常の分離精製手段、例

えば、抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂からいくつかを選んで用いることにより単離精製される。

本発明に係る化合物〔1〕の中で塩基性を示す化合物は、遊離の塩基のまま医薬として用いることができるが、公知の方法により薬学的に許容される塩の形にして医薬として用いることができる。塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩を挙げることができる。

例えば、塩酸塩は、本発明に係る化合物〔1〕を塩酸のアルコール系溶液に溶解することにより得ることができる。

本発明化合物〔1〕又はその塩の溶媒和物（水和物を含む）が、対応する溶媒又は対応する溶媒を含む適当な混合溶媒から被溶媒和物を再結晶することにより得られる場合がある。これらの溶媒和物も本発明に含まれる。

例えば、本発明化合物〔1〕の水和物は、本発明化合物〔1〕を含水アルコールから再結晶することにより得られる場合がある。

本発明化合物〔1〕は、結晶多形を取る場合があり、その結晶多形も本発明に含まれる。

本発明化合物〔1〕の製造に原料として用いられる化合物〔3〕～化合物〔14〕は公知化合物であるか、又は公知の方法に準じて後記の参考例に示したようにして製造することができる。

本発明に係る化合物は、医薬として有用である。本発明に係る化

合物は、後記の試験例から判るように優れた膀胱容量増大作用を示し、特に頻尿又は尿失禁の治療薬として有用である。

本発明に係る化合物を医薬として投与する場合、本発明に係る化合物は、そのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば 0.1~99.5%、好ましくは 0.5~90% を含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与することができる。

担体としては、固形、半固形又は液状の希釈剤、充填剤及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、静脈内投与、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与など）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。経口投与が特に好ましい。

頻尿又は尿失禁治療用医薬組成物としての用量は、年齢、体重などの患者の状態、投与経路、病気の性質と程度などを考慮した上で設定することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明に係る化合物の有効成分量として、1日あたり、0.1~1000mg/ヒトの範囲、好ましくは 1~500mg/ヒトの範囲が一般的である。

場合によっては、これ以下で足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2~3回に分割して投与することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明化合物に係る実施例、試験例及び本発明医薬組成物の製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明する。

参考例 1

2-プロモ-2', 5'-ジフルオロプロピオフェノン

2', 5'-ジフルオロプロピオフェノン 2. 12 g のジエチルエーテル 20 ml 溶液に、氷冷下、臭素を滴下し室温で終夜攪拌した。反応液に氷を加えジエチルエーテル層を分離し、水及び飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムでジエチルエーテル層を乾燥し、減圧下濃縮して、目的物を得た。

参考例 1 に準じた方法で以下の化合物を得た。

2-プロモ-4'-エトキシアセトフェノン、
プロモメチル 3-チエニルケトン、
2-プロモ-3', 4'-メチレンジオキシアセトフェノン、
2-プロモ-2', 4'-ジフルオロアセトフェノン、
2-プロモ-2', 5'-ジフルオロアセトフェノン、
2-(プロモアセチル) ベンゾフラン、
2-プロモ-4'-メタンスルホンアミドアセトフェノン、
2-プロモアセトフェノン、
2-プロモ-4'-メトキシアセトフェノン、
2-プロモ-4'-クロロアセトフェノン、
2-プロモ-4'-ブロモアセトフェノン、
2-プロモ-4'-ニトロアセトフェノン、
2-プロモ-4'-メチルアセトフェノン、
2-プロモ-3'-メトキシアセトフェノン、
2-プロモ-2'-メトキシアセトフェノン、
プロモメチル 2-チエニルケトン、

2-プロモ-3'-エトキシアセトフェノン、
2-プロモ-4'-フェニルアセトフェノン、
2-プロモ-3', 4'-ジクロロアセトフェノン、
2-プロモ-4'-フルオロアセトフェノン、
3-(プロモアセチル) ピリジン、
2-プロモ-4'-イソプロポキシアセトフェノン、
2-(プロモアセチル) ナフタレン、
2-プロモ-3'-クロロアセトフェノン、
2-プロモ-3'-メチル-4'-クロロアセトフェノン、
2-(プロモアセチル) ピリジン、
プロモアセトン、
(1-プロモエチル) メチルケトン、
2-プロモ-4'-n-プロポキシアセトフェノン、
2-プロモ-4'- (2-メトキシエトキシ) アセトフェノン、
2-プロモ-4'- (2-エトキシエトキシ) アセトフェノン、
2-プロモ-4'-ベンジルオキシアセトフェノン、
2-プロモ-2'-フルオロアセトフェノン、
2-プロモ-3'-フルオロアセトフェノン、
2-プロモ-4'-トリフルオロメチルアセトフェノン、
2-プロモ-2'-トリフルオロメチルアセトフェノン、
2-プロモ-3'- (2-メトキシエトキシ) アセトフェノン、
2-(プロモアセチル) フラン、
2-プロモ-3'-フルオロー-4'-メトキシアセトフェノン、
2-プロモ-2'-フルオロー-4'-メトキシアセトフェノン、

2-プロモ-4'--(2-フルオロエトキシ)アセトフェノン、
2-プロモ-3'--(2-フルオロエトキシ)アセトフェノン、
2-プロモ-5'-プロモ-2', 4'-ジエトキシプロピオフェノン、
2-プロモ-2'-エトキシプロピオフェノン、
2-プロモ-4'-イソプロポキシプロピオフェノン、
2-プロモ-3', 5'-ジトリフルオロメチルプロピオフェノン、
2-プロモ-2'-フルオロプロピオフェノン、
2-プロモプロピオフェノン、
2-プロモ-4'-フルオロプロピオフェノン、
2-プロモ-3'-ニトロプロピオフェノン、
2-プロモ-3'-クロロプロピオフェノン、
2-プロモ-4'-メチルプロピオフェノン、
2-プロモ-3'-ニトロプロピオフェノン、
2-プロモ-2', 5'-ジクロロプロピオフェノン、
2-プロモ-3'-ニトロプロピオフェノン、
2-プロモ-1-(2-ピリジル)-1-プロパン、
2-プロモ-1-(2-ナフチル)-1-プロパン、
2-プロモ-4'-メトキシプロピオフェノン、
2-プロモ-1-(3-ピリジル)-1-プロパン、
2-プロモ-1-(2-チエニル)-1-プロパン、
2-プロモ-3', 4'-ジクロロプロピオフェノン、
2-プロモ-4'-クロロプロピオフェノン、
2-プロモ-4'-ブロモプロピオフェノン、
2-プロモ-4'-ベンジルオキシプロピオフェノン、

2-プロモ-4'-エトキシプロピオフェノン、
 2-プロモ-4'-ヒドロキシプロピオフェノン、
 2-プロモ-2', 5'-ジメトキシプロピオフェノン、
 2-プロモ-3'-プロモプロピオフェノン、
 2-プロモ-3'-クロロプロピオフェノン、
 2-プロモ-2'-メトキシプロピオフェノン、
 2-プロモ-3', 4'-メチレンジオキシプロピオフェノン、
 2-プロモ-2', 4'-ジクロロプロピオフェノン、
 2-プロモ-1-(2-フリル)-1-プロパノン、
 2-プロモ-1-(4-ピリジル)-1-プロパノン、
 3-プロモ-4-クロマノン、
 2-プロモ-2'-クロロプロピオフェノン、
 2-プロモ-2'-メトキシプロピオフェノン、
 2-プロモ-2', 5'-ジフルオロプロピオフェノン、
 2-プロモ-2'-メチルプロピオフェノン、
 2-プロモ-2', 6'-ジフルオロプロピオフェノン、
 2-プロモ-4'-トリフルオロメチルプロピオフェノン、
 2-プロモ-3'-トリフルオロメチルプロピオフェノン、
 2-プロモ-3'-メトキシカルボニルプロピオフェノン、
 2-プロモ-5'-フルオロー-2'-メトキシプロピオフェノン。

参考例 2

2-シアノアセトアミジン

エチル 2-シアノアセトイミダートの塩酸塩 3.7 g を飽和の
アンモニア／エタノール溶液 20 ml に氷冷下加え、同温下で

0. 5時間続いて室温で2時間攪拌した。析出する不溶物を濾去し、濾液を水温で減圧濃縮し過剰のアンモニアを留去した。このまま次の反応に用いた。

参考例 3

3-アミノ-3-モルホリノアクリロニトリル

エチル 2-シアノアセトイミダートの1. 0 g を無水エタノール溶液1.0 ml に溶解しモルホリン0.78 g 加え、室温で4時間攪拌した後析出する結晶を濾取した。このまま次の反応に用いた。

参考例 4

カルバモイルアセトアミジン

公知の方法 (J. Amer. Chem. Soc., 73, 2760(1951)) により、目的物を得た。

参考例 5

1-(2-フルオロフェニル)-1-アセトアミド-2-プロパン

2-フルオロフェニルグリシン5.0 g、ピリジン15.6 g、無水酢酸25.7 g の混合物を140~150℃で4時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をジエチルエーテルで希釈し、エーテル溶液を水と飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。エーテル溶液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、目的物を黄色油状物として4.7 g 得た。

参考例 5 と同様の方法により以下の化合物を得た。

1-フェニル-1-アセトアミド-2-プロパン、

1 - (4-フルオロフェニル) - 1 - アセトアミド - 2 - プロパン
 ン、
 3 - アセトアミド - 2 - ブタノン、
 1 - (3-ニトロフェニル) - 1 - アセトアミド - 2 - プロパン、
 4 - フェニル - 3 - アセトアミド - 2 - ブタノン、
 1 - フェニル - 1 - プロパンアミド - 2 - ブタノン、
 4 - (4-ヒドロキシフェニル) - 3 - アセトアミド - 2 - ブタノ
 ン、
 1 - フェニル - 1 - イソブタンアミド - 3 - メチル - 2 - ブタノン、
 2 - プロパンアミド - 3 - ペンタノン、
 4 - (インドール - 3 - イル) - 3 - アセトアミド - 2 - ブタノン、
 1 - (3-クロロフェニル) - 1 - アセトアミド - 2 - プロパン、
 1 - フェニル - 1 - ブタンアミド - 2 - ペンタノン、
 3 - アセトアミド - 2 - ペンタノン、
 4 - (4-クロロフェニル) - 3 - アセトアミド - 2 - ブタノン、
 1 - (3-ピリジル) - 1 - アセトアミド - 2 - プロパン、
 1 - (2, 5-ジクロロフェニル) - 1 - アセトアミド - 2 - プロ
 パノン、
 1 - (2-ピリジル) - 1 - アセトアミド - 2 - プロパン、
 1 - (2-ナフチル) - 1 - アセトアミド - 2 - プロパン、
 1 - (4-メトキシフェニル) - 1 - アセトアミド - 2 - プロパン

参考例 6

1, 1-ジシアノ - 2 - フェニル - 2 - (1 - プロモエチル) エチ

レン

プロピオフェノン 30 g とマロノニトリル 15 g をベンゼン 100 ml に加えさらに酢酸 5.45 g、酢酸アンモニウム 1.8 g を添加し生成する水を留去しながら加熱環流を 8 時間行った。室温まで冷却し水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた黒色油状物を減圧蒸留し、微黄色油状物質を 32.5 g 得た（沸点 120~125°C / 2~3 mmHg）。

得られた化合物 3.6 g を無水ベンゼン 30 ml に溶解し N-ブロモコハク酸イミド 3.6 g と過酸化ベンゾイルを触媒量加え 14 時間加熱環流した。室温まで冷却し不溶物を濾過除去後、減圧下溶媒を留去した。残留物の黄褐色油状物質をエタノールから再結晶し淡黄色結晶の目的物を 2.99 g 得た。

参考例 7

ナトリウム シアノアセトンエノレート

5-メチルイソオキサゾール 16.6 g のエタノール溶液をナトリウムエチラートのエタノール溶液（金属ナトリウム 4.6 g とエタノール 150 ml から調製）に氷冷下滴下した。滴下終了後、室温下で 2 時間攪拌し、エーテル 150 ml を加えて数分間氷冷下で攪拌した後ナトリウム塩を濾取した。エーテルで洗浄後、減圧下乾燥した。無色粉末として表題化合物 18.1 g を得た。

参考例 8

2-アセチル-3-(2-フルオロベンゾイル) ブチロニトリル

2-プロモ-2'-(フルオロプロピオフェノン) 3.45 g のエタノール溶液 40 ml に参考例 7 で得たナトリウム シアノアセトンエ

ノレート 1. 57 g のエタノール 15 ml 溶液を氷冷下で滴下し、攪拌した。18 時間後減圧下で溶媒を留去し、得られた残さを酢酸エチルに溶解し水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーベル C-200 110 g を使用、酢酸エチル-n-ヘキサン（4:1）で溶出）で精製し、黄色油状物質として目的物を 1.43 g 得た。

参考例 8 と同様の方法により以下の化合物を得た。

2-アセチル-3-ベンゾイルブチロニトリル、

2-アセチル-3-(3-イソプロポキシベンゾイル) プロピオニトリル、

2-アセチル-3-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル) プロピオニトリル、

2-アセチル-3-(3-トリフルオロメチルベンゾイル) プロピオニトリル、

2-アセチル-3-(3-トリフルオロメトキシベンゾイル) プロピオニトリル、

2-アセチル-3-[4-(2-メトキシ)エトキシベンゾイル] プロピオニトリル、

2-アセチル-3-(2-フルオロベンゾイル) プロピオニトリル、

2-アセチル-3-(ベンゾフラン-2-カルボニル) プロピオニトリル、

2-アセチル-3-(3, 4-メチレンジオキシベンゾイル) プロピオニトリル、

2-アセチル-3-(2,5-ジフルオロベンゾイル)プロピオニトリル、

2-アセチル-3-(4-クロロ-3-メチルベンゾイル)プロピオニトリル、

2-アセチル-3-(2-ナフトイル)プロピオニトリル、

2-アセチル-3-(3-ブロモベンゾイル)プロピオニトリル、

2-アセチル-3-(3-クロロ-4-メチルベンゾイル)ブチロニトリル、

2-アセチル-3-(4-フルオロベンゾイル)プロピオニトリル、

2-アセチル-3-(4-メタンスルホニルアミノベンゾイル)プロピオニトリル、

2-アセチル-3-(2-フロイル)ブチロニトリル、

2-アセチル-3-(3-クロロベンゾイル)ブチロニトリル、

2-アセチル-3-(3-メトキシベンゾイル)プロピオニトリル。

実施例 1

2-アミノ-3-シアノ-4-メチル-5-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロール(化合物番号63)

エチル 2-シアノアセトイミダートの塩酸塩 3.7 g より参考例 2 と同様にして得た 2-シアノアセトアミジンのエタノール溶液に氷冷攪拌下で 2-ブロモ-2',5'-ジフルオロプロピオフェノン 3.7 g のエタノール溶液を滴下した。室温で終夜攪拌した後、反応液を氷水に投入し析出する結晶を濾取した。得られた粗生成物を酢酸エチルに溶解し水洗し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワ

コーゲルC-200を200g使用、クロロホルムで溶出)により精製し、ベンゼンとn-ヘキサンの混合溶媒で再結晶を行い黄色粉末の目的物を0.58g得た。融点146-147°C
元素分析値 ($C_{12}H_9F_2N_3$ として)

理論値 (%) C, 61.80; H, 3.89; N, 18.02

実測値 (%) C, 61.71; H, 3.91; N, 17.69

実施例2

3-シアノ-5-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-モルホリノピロール(化合物番号72)

エチル 2-シアノアセトイミダート 1.0 g とモルホリン 0.78 g より参考例3と同様にして得た3-アミノ-3-モルホリノアクリロニトリルを無水エタノール 10 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 0.95 g を加え室温攪拌下に2-ブロモ-4'-フルオロプロピオフェノン 2.06 g のエタノール溶液を滴下した。10分間加熱還流した後、室温で終夜攪拌した。析出した結晶を濾取しエタノールで再結晶を行い無色結晶の目的物を0.12 g 得た。融点245-247°C

元素分析値 ($C_{16}H_{16}FN_3O$ として)

理論値 (%) C, 67.35; H, 5.65; N, 14.73

実測値 (%) C, 67.14; H, 5.86; N, 14.69

実施例3

2-アミノ-3-シアノ-4H-[1]ベンゾピラノ[4,3-b]ピロール(化合物番号52)

エチル 2-シアノアセトイミダートの塩酸塩 4.0 g より参考

例2と同様にして得た2-シアノアセトアミジンのエタノール溶液に氷冷攪拌下で3-ブロモ-4-クロマノン3.0gのエタノール溶液を滴下した。室温で終夜攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物成績体を酢酸エチルに溶解し水洗し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーベルC-200を200g使用、2%メタノール／クロロホルムで溶出）により精製後、アセトン／イソプロピルエーテルの混合溶媒で再結晶を行い淡褐色結晶の目的物を0.31g得た。融点216-217°C

元素分析値 ($C_{12}H_9N_3O$ として)

理論値 (%) C, 68.24; H, 4.29; N, 19.89

実測値 (%) C, 68.29; H, 4.52; N, 19.81

実施例4

2-アミノ-3-カルバモイル-4-メチル-5-フェニルピロール (化合物番号76)

カルバモイルアセトアミジン5.1gのエタノール溶液20mlに氷冷攪拌下に2-ブロモプロピオフェノン4.0gのエタノール溶液を滴下した。室温で終夜攪拌した後、不溶物を濾過除去し母液を減圧下濃縮した。得られた生成物をベンゼンで洗浄しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーベルC-200を200g使用、50%酢酸エチル／n-ヘキサンで溶出）により精製後、酢酸エチル／ジエチルエーテルの混合溶媒で再結晶を行い無色結晶の目的物を0.2g得た。融点195-197°C

元素分析値 ($C_{12}H_9N_3O$ として)

理論値 (%) C, 66.96; H, 6.09; N, 19.52

実測値 (%) C, 66.95; H, 6.23; N, 19.38

実施例 5 - (1)

2-アミノ-3-シアノ-4-メチル-5-(2-フルオロフェニル)ピロール(化合物番号1)

1-(2-フルオロフェニル)-1-アセトアミド-2-プロパン 3.13 g とマロノニトリル 1.49 g をメタノール 15 ml に溶解し、氷冷下攪拌した。5.5%水酸化カリウム水溶液を加え、pHを10に調整した。その後、反応液を55~60°Cに加温し、0.5時間攪拌した。冷後、反応液を氷水に投入し析出した結晶を濾取した。得られた粗生成物をメタノールと水の混合溶媒で再結晶したのち、さらにベンゼンから再結晶を行い無色結晶の目的物を 0.72 g 得た。融点 117-118°C

元素分析値 ($C_{12}H_{10}FN_3$ として)

理論値 (%) C, 66.97; H, 4.68; N, 19.52

実測値 (%) C, 67.09; H, 4.74; N, 19.40

実施例 5 - (2)

2-アミノ-3-シアノ-4-メチル-5-(2-フルオロフェニル)ピロール(化合物番号1)の別途製造法

エチル 2-シアノアセトイミダートの塩酸塩 10 g より参考例 2 と同様にして得た 2-シアノアセトアミジンのエタノール溶液に氷冷攪拌下で 2-ブロモ-2'-フルオロプロピオフェノン 7.6 g のエタノール溶液を滴下した。室温で終夜攪拌した後、反応液を氷水 500 g に注ぎ析出結晶を濾取した。得られた粗生成物を n-ヘキ

サンで充分に洗浄、風乾後、フラッシュクロマトグラフィー（キセルゲル60H 90 g を使用、30%酢酸エチル/n-ヘキサンで溶出）により精製し、ベンゼンとn-ヘキサンの混合溶媒（1：1）で再結晶を行い無色結晶の目的物を4.67 g 得た。物性値は実施例5-（1）における値と一致した。

実施例6

2-アミノ-3-シアノ-1-メトキシカルボニルアミノ-4-メチル-5-フェニルピロール（化合物番号13）

1, 1-ジシアノ-2-フェニル-2-(1-ブロモエチル)エチレン1.3 g を無水エタノール30 ml に懸濁し、65℃で加熱攪拌しながら、メチルヒドラジンカルボキシレート1.3 g の無水エタノール懸濁液10 ml を約5分で滴下した。同温下4.5時間攪拌後、氷水200 g に注ぎ析出結晶を濾取した。得られた結晶1.0 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーベルC-200を200 g 使用、30%酢酸エチル/n-ヘキサンで溶出）で精製後、酢酸エチル/イソプロピルエーテルで再結晶し無色針状晶の目的物0.48 g を得た。融点178-179℃

元素分析値 ($C_{14}H_{14}N_4O_2$ として)

理論値 (%) C, 62.21; H, 5.22; N, 20.73

実測値 (%) C, 62.25; H, 4.92; N, 20.72

実施例7

3-シアノ-4-メチル-2-メチルアミノ-5-フェニルピロール（化合物番号75）

文献 (J. Prakt. Chem., 318, 663(1976)) 記載の方法に従って製

造した2-アミノ-3-シアノ-4-メチル-5-フェニルピロール（化合物番号R1）3.0gとオルトギ酸エチル12mlとを4.5時間加熱環流し、室温まで冷却後析出晶を濾取した。結晶をベンゼン、石油エーテルで洗浄後風乾し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーベルC-200を200g使用、クロロホルムで溶出）で精製し1.9gの薄い緑色結晶のイミノエーテル体を得た。イミノエーテル体1.85gを無水メタノール37mlに溶解し、氷冷攪拌下に、水素化ホウ素ナトリウム0.33gを少しづつ添加した。水冷下、12時間攪拌後、不溶物を濾取しベンゼンで洗浄した。母液と洗液を合わせ減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーベルC-200を200g使用、クロロホルムで溶出）で精製後、ベンゼン/n-ヘキサンで再結晶し微黄色結晶の目的物0.37gを得た。

融点138-139℃

元素分析値 ($C_{14}H_{13}N_3$ として)

理論値 (%) C, 73.91; H, 6.20; N, 19.89

実測値 (%) C, 73.85; H, 6.52; N, 19.66

実施例 8

2-ベンジルアミノ-3-シアノ-4-メチル-5-(2-フルオロフェニル)ピロール(化合物番号74)

実施例5で得た2-アミノ-3-シアノ-4-メチル-5-(2-フルオロフェニル)ピロール(化合物番号1)0.21gの塩化メチレン5ml溶液に硫酸マグネシウムを少量加え、氷冷下攪拌した。ベンズアルデヒド0.11gの塩化メチレン5ml溶液を同温

下に滴下し、その後5日間室温で攪拌した。硫酸マグネシウムを濾去した後母液を減圧下濃縮した。残留物をメタノール15mlに溶解し、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム76mgを添加した。室温で1時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮し残留物に酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200を50g使用、クロロホルム/メタノール=50/1で溶出）で精製後、得られた結晶をベンゼン/n-ヘキサンで再結晶し、淡黄色粉末の目的物0.17gを得た。融点151-152℃
元素分析値 ($C_{11}H_{16}FN_3$ として)

理論値 (%) C, 74.74; H, 5.28; N, 13.76

実測値 (%) C, 74.78; H, 5.38; N, 13.50

実施例9

3-シアノ-4-メチル-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-5-フェニルピロール (化合物番号73)

3-シアノ-4-メチル-2-アミノ-5-フェニルピロール
4.9gのTHF 80ml溶液にトリエチルアミン2.5gを加え、
-50℃で攪拌しながら4-クロロブチル酸クロライド3.5gを
加えた。反応液を室温にし1.5時間攪拌した後、不溶物を濾去し
母液を酢酸エチルで希釈した。水および、飽和炭酸水素ナトリウム
水で有機層を洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。
残留物をベンゼン/n-ヘキサンから再結晶した。得られた結晶をエ
タノール40mlに懸濁し、カリウムtert-ブトキシド1.32g
を添加した。終夜室温で攪拌後、析出した結晶を濾取し水洗後風乾

した。得られた粗結晶をエタノールで再結晶し、淡黄色針状晶の目的物 1. 5 g を得た。融点 140-141°C

元素分析値 ($C_{16}H_{15}N_3O$ として)

理論値 (%) C, 72.43; H, 5.70; N, 15.84

実測値 (%) C, 72.42; H, 5.64; N, 15.79

実施例 10

2-アミノ-3-シアノ-4-メチル-5-(3-ピリジル)ピロール塩酸塩 (化合物番号 14)

実施例 1 と同様にして得た 2-アミノ-3-シアノ-4-メチル-5-(3-ピリジル)ピロール (化合物番号 8) 5.0 g をメタノール 220 ml に熱時溶解し、氷冷攪拌下に 40% 塩酸-メタノール溶液 4 ml を加えた。析出結晶を濾取しメタノール 50 ml で 2 回、ジエチルエーテル 50 ml で 3 回洗浄後、風乾した。得られた粗結晶をメタノールで再結晶し、赤褐色結晶の目的物 3.4 g を得た。融点 279-281°C

元素分析値 ($C_{11}H_{10}N_4 \cdot HCl$ として)

理論値 (%) C, 56.30; H, 4.72; N, 23.89

実測値 (%) C, 56.08; H, 4.80; N, 23.90

実施例 11

5-(3-クロロフェニル)-3-シアノ-2-メチルピロール (化合物番号 84) 及び 2-(3-クロロフェニル)-3-シアノ-5-メチルピロール (化合物番号 83)

N-(3-クロロベンゾイル)アラニン 3.5 g と 2-クロロアクリロニトリル 13.3 g を無水酢酸 100 ml に溶解し、80°C

で5時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーベルC-200を600g使用、塩化メチレンで溶出）を用いて目的物を分離した。得られた目的物をそれぞれベンゼン/n-ヘキサンの混合溶媒で再結晶した。

淡褐色粉末として化合物番号84の化合物を291mg得た。
融点208-209°C

元素分析値($C_{12}H_9ClN_2$ として)

理論値(%) C, 66.52; H, 4.19; N, 12.93

実測値(%) C, 66.47; H, 4.21; N, 12.87

無色鱗片状晶として化合物番号83の化合物を426mg得た。

融点189-190°C

元素分析値($C_{12}H_9ClN_2$ として)

理論値(%) C, 66.52; H, 4.19; N, 12.93

実測値(%) C, 66.51; H, 4.24; N, 12.86

実施例12

5-(2-フルオロフェニル)-3-シアノ-2,4-ジメチルピロール(化合物番号194)

参考例8で得た2-アセチル-3-(2-フルオロベンゾイル)ブチロニトリル1.4gの酢酸15ml溶液に酢酸アンモニウム6.0gを加え90°Cで加熱攪拌した。15分後、反応液を氷水中に注ぎ析出晶を濾取した。得られた結晶をベンゼンに溶解し硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた橙色結晶性残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーベルC-2

0.0を120g使用、クロロホルムで溶出)で精製し、得られた橙色粉末をベンゼン/n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶した。橙無色針状晶として目的物を0.36g得た。融点125-127°C
元素分析値(C₁₃H₁₁FN₂として)

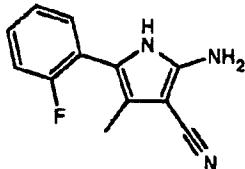
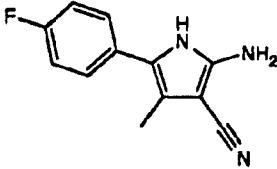
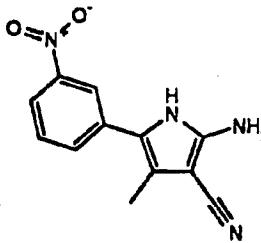
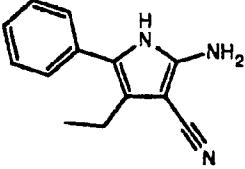
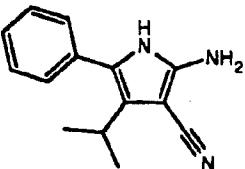
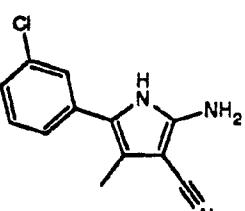
理論値(%) C, 72.88; H, 5.18; N, 13.08

実測値(%) C, 73.11; H, 5.39; N, 13.08

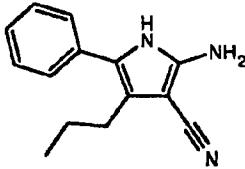
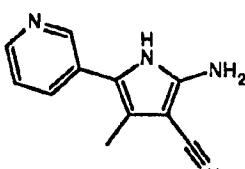
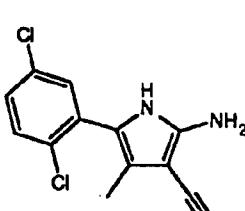
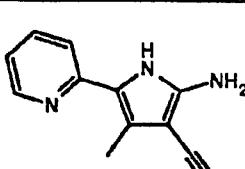
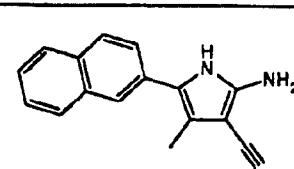
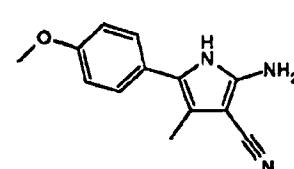
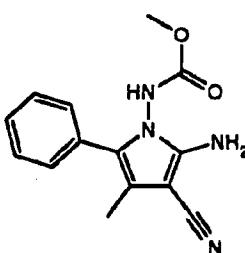
上記の実施例1~12で製造した化合物、及び上記の実施例と同様にして製造した化合物(化合物番号2~12、15~51、53~62、64~71、77~82、85~193、195~266)の構造式と物性値を表2に示す。しかし、本発明はこれらのものに限定されるものではない。

表中の合成法の欄には、当該化合物の製造に用いた製法をA~Iで示す。「A及びB」と記載したときは、合成法A及び合成法Bそれぞれで実施して同じものを得たことを示す。

表2

化合物番号	構造式	融点(°C) 性状	分子式 元素分析値 理論値(%) 実測値(%)	合成法
1		117-118 無色結晶	C ₁₂ H ₁₀ FN ₃ C, 66.97; H, 4.68; N, 19.52; C, 67.09; H, 4.74; N, 19.40;	A 及び B
2		203-204 綠茶色 針状晶	C ₁₂ H ₁₀ FN ₃ ·2/5H ₂ O C, 55.35; H, 4.58; N, 8.60; C, 55.26; H, 4.67; N, 8.45;	A
3		195-196 茶褐色針 状晶	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂ ·1/10H ₂ O C, 59.06; H, 4.21; N, 22.96; C, 59.05; H, 4.26; N, 22.56;	A
4		131-132 淡茶色粉 末	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ C, 73.91; H, 6.20; N, 19.89; C, 74.10; H, 6.41; N, 19.62;	A
5		104-105 淡茶色粉 末	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ C, 74.64; H, 6.71; N, 18.65; C, 74.75; H, 6.89; N, 18.30;	B
6		205-206 淡茶色粉 末	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃ C, 62.21; H, 4.35; N, 18.14; C, 62.07; H, 4.50; N, 18.00;	B

(表2の続き)

7		129-130 淡黄色鱗片状晶	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ C, 74.64; H, 6.71; N, 18.65; C, 74.52; H, 6.66; N, 18.63;	B
8		228-230 黄色粉末	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ C, 66.65; H, 5.09; N, 28.26; C, 66.44; H, 5.07; N, 27.95;	A
9		155-156 無色ブリズム晶	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ N ₃ ·H ₂ O C, 52.39; H, 3.66; N, 15.27; C, 52.50; H, 3.80; N, 14.84;	A
10		213-214 黄色鱗片状晶	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ C, 66.65; H, 5.09; N, 28.26; C, 66.46; H, 5.14; N, 28.18;	A
11		203-205 黃綠色粉末	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ C, 77.71; H, 5.30; N, 16.99; C, 77.46; H, 5.30; N, 16.74;	A
12		188-189 淡黄色針状晶	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O C, 68.70; H, 5.77; N, 18.49; C, 68.84; H, 5.73; N, 18.65;	A
13		178-179 無色針状晶	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂ C, 62.21; H, 5.22; N, 20.73; C, 62.25; H, 4.96; N, 20.72;	D

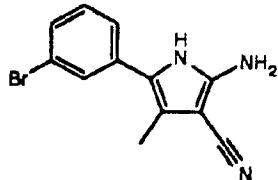
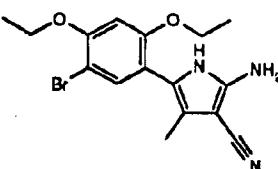
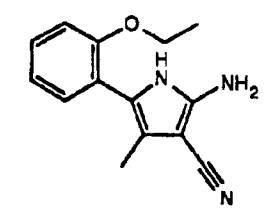
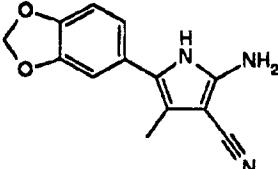
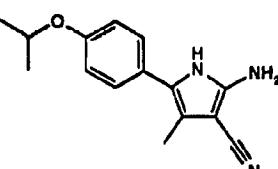
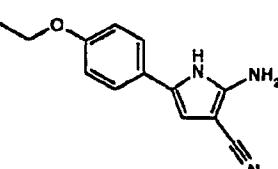
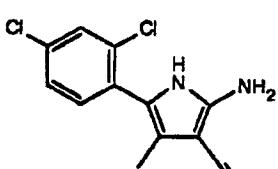
(表2の続き)

14		279-281 赤褐色結晶	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ ·HCl C, 56.30; H, 4.72; N, 23.89; C, 56.08; H, 4.80; N, 23.90;	A
15		190-191 淡紫色結晶	C ₁₁ H ₉ N ₃ C, 72.11; H, 4.95; N, 22.94; C, 72.41; H, 5.12; N, 22.87;	A
16		247-248 灰色ブリズム晶	C ₁₁ H ₈ ClN ₃ C, 60.70; H, 3.70; N, 19.31; C, 60.73; H, 3.85; N, 19.64;	A
17		216-220 淡褐色結晶	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O·1/20H ₂ O C, 67.31; H, 5.22; N, 19.62; C, 67.58; H, 5.14; N, 19.30;	A
18		221-224 銀色結晶	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ C, 73.07; H, 5.62; N, 21.30; C, 73.00; H, 5.61; N, 21.20;	A
19		159-160 灰緑色結晶	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O C, 67.59; H, 5.20; N, 19.71; C, 67.64; H, 5.23; N, 19.50;	A
20		153-155 灰褐色結晶	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O C, 67.59; H, 5.20; N, 19.71; C, 67.47; H, 5.30; N, 19.44;	A

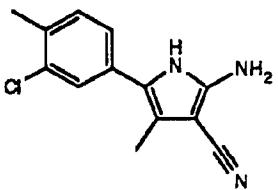
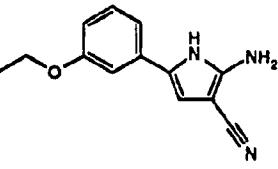
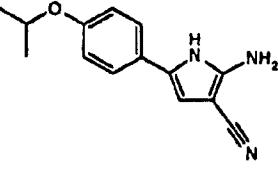
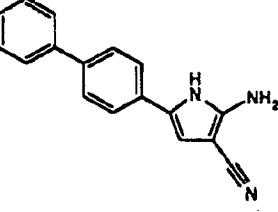
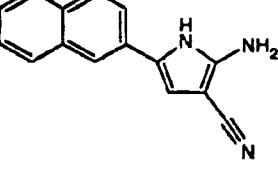
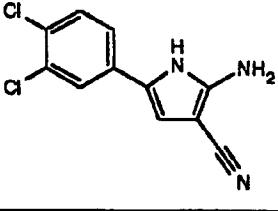
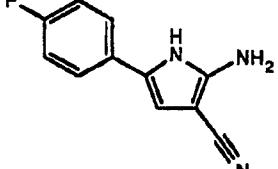
(表2の続き)

21		117-118 淡緑色結晶	C ₁₀ H ₉ N ₃ S C, 59.09; H, 4.46; N, 20.67; C, 59.26; H, 4.48; N, 20.76;	A
22		166-167 淡褐色結晶	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O C, 69.69; H, 6.27; N, 17.41; C, 69.95; H, 6.25; N, 17.51;	A
23		218-219 淡褐色結晶	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ N ₃ C, 54.16; H, 3.41; N, 15.79; C, 53.82; H, 3.41; N, 15.78;	A
24		212-213 微紫色結晶	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃ C, 62.21; H, 4.35; N, 18.14; C, 62.39; H, 4.43; N, 18.24;	A
25		206-209 淡紫色結晶	C ₁₂ H ₁₀ BrN ₃ C, 52.19; H, 3.65; N, 15.22; C, 52.07; H, 3.68; N, 15.17;	A
26		160-161 無色結晶	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O C, 75.23; H, 5.65; N, 13.85; C, 75.06; H, 5.75; N, 13.80;	A
27		113-115 灰色結晶	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ C, 65.36; H, 5.88; N, 16.33; C, 65.17; H, 5.92; N, 16.38;	A

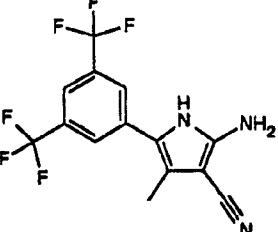
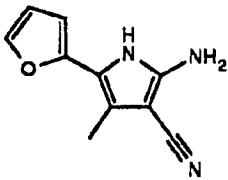
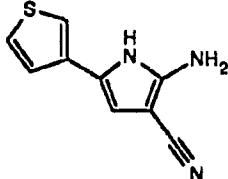
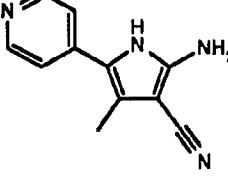
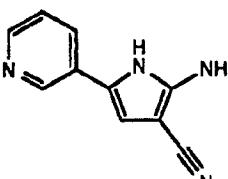
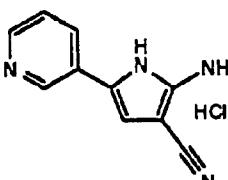
(表2の続き)

28		216-218 微桃色結晶	C ₁₂ H ₁₀ BrN ₃ C, 52.19; H, 3.65; N, 15.22; C, 52.23; H, 3.75; N, 15.28;	A
29		180-181 綠色結晶	C ₁₆ H ₁₈ BrN ₃ O ₂ C, 52.76; H, 4.98; N, 11.54; C, 52.62; H, 5.01; N, 11.32;	A
30		114-117 淡黃色結晶	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O C, 69.69; H, 6.27; N, 17.41; C, 69.86; H, 6.27; N, 17.37;	A
31		198-200 灰色結晶	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ C, 64.72; H, 4.60; N, 17.42; C, 64.76; H, 4.76; N, 17.44;	A
32		118-119 無色結晶	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O C, 70.56; H, 6.71; N, 16.46; C, 70.82; H, 6.77; N, 16.60;	A
33		234-237 淡綠色結晶	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O C, 68.70; H, 5.77; N, 18.49; C, 68.67; H, 5.94; N, 18.50;	A
34		157-158 淡桃色結晶	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ N ₃ C, 54.16; H, 3.41; N, 15.79; C, 54.34; H, 3.41; N, 15.98;	A

(表2の続き)

35		138-140 淡灰色結晶	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃ C, 63.55; H, 4.92; N, 17.10; C, 63.58; H, 4.77; N, 17.06;	A
36		158-159 淡褐色結晶	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O C, 68.70; H, 5.77; N, 18.49; C, 68.87; H, 5.89; N, 18.50;	A
37		177-180 灰色結晶	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O C, 69.69; H, 6.27; N, 17.41; C, 69.53; H, 6.39; N, 17.32;	A
38		278-281 微褐色結晶	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ C, 78.74; H, 5.05; N, 16.20; C, 78.83; H, 5.25; N, 16.30;	A
39		224-226 淡褐色結晶	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ C, 77.23; H, 4.75; N, 18.01; C, 77.30; H, 4.96; N, 18.01;	A
40		257-260 淡褐色結晶	C ₁₁ H ₇ Cl ₂ N ₃ C, 52.41; H, 2.80; N, 16.67; C, 52.46; H, 2.98; N, 16.45;	A
41		214-218 淡紫色結晶	C ₁₁ H ₈ FN ₃ C, 65.67; H, 4.01; N, 20.88; C, 66.03; H, 4.24; N, 20.95;	A

(表2の続き)

42		230-231 淡橙色結晶	C ₁₄ H ₉ F ₆ N ₃ C, 50.46; H, 2.72; N, 12.61; C, 50.71; H, 2.62; N, 12.56;	A
43		155-156 淡紅色結晶	C ₁₀ H ₉ N ₃ O C, 64.16; H, 4.85; N, 22.45; C, 64.34; H, 5.11; N, 22.37;	A
44		203-206 淡紫色結晶	C ₉ H ₇ N ₃ S C, 57.12; H, 3.73; N, 22.21; C, 57.32; H, 3.84; N, 22.19;	A
45		215-220 黃褐色結晶	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ ·1/2H ₂ O C, 63.75; H, 5.35; N, 27.04; C, 63.75; H, 5.31; N, 26.74;	A
46		241-244 淡褐色結晶	C ₁₀ H ₈ N ₄ C, 65.21; H, 4.38; N, 30.42; C, 65.38; H, 4.60; N, 30.56;	A
47		275以上 橙色結晶	C ₁₀ H ₈ N ₄ ·HCl C, 54.43; H, 4.11; N, 25.39; C, 54.31; H, 4.31; N, 25.41;	A

(表2の続き)

48		180-181 灰色結晶	C ₉ H ₇ N ₃ S C, 57.12; H, 3.73; N, 22.21; C, 57.20; H, 3.78; N, 22.08;	A
49		192-193 褐色結晶	C ₁₁ H ₈ ClN ₃ C, 60.70; H, 3.70; N, 19.31; C, 60.88; H, 3.67; N, 19.34;	A
50		235-239 淡灰色結晶	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₂ C, 63.43; H, 3.99; N, 18.49; C, 63.52; H, 4.00; N, 18.47;	A
51		234-237 紫色結晶	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃ C, 62.21; H, 4.35; N, 18.14; C, 62.18; H, 4.24; N, 18.17;	A
52		216-217 淡褐色ブリズム晶	C ₁₂ H ₉ N ₃ O C, 68.24; H, 4.29; N, 19.89; C, 68.29; H, 4.52; N, 19.81;	A
53		215-217 淡灰色結晶	C ₁₁ H ₇ F ₂ N ₃ C, 60.28; H, 3.22; N, 19.17; C, 60.71; H, 3.53; N, 19.31;	A
54		222-224 灰色結晶	C ₁₁ H ₇ F ₂ N ₃ C, 60.28; H, 3.22; N, 19.17; C, 60.45; H, 3.15; N, 19.22;	A

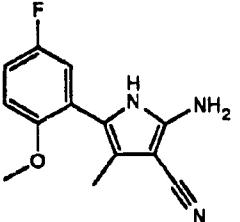
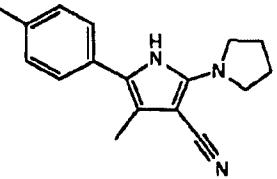
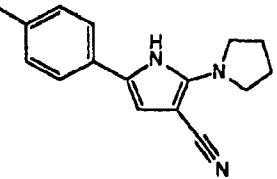
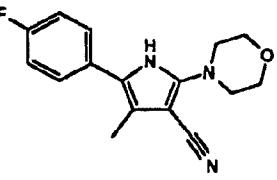
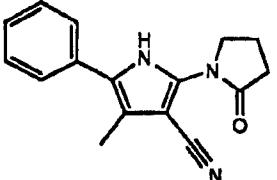
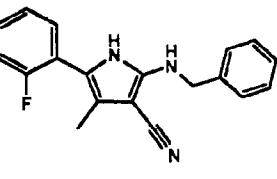
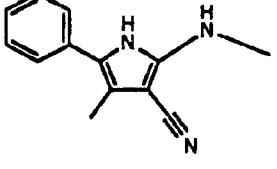
(表2の続き)

55		247-251 微褐色結晶	C ₁₃ H ₉ N ₃ O C, 69.95; H, 4.06; N, 18.82; C, 70.30; H, 4.04; N, 19.02;	A
56		260-263 紫色結晶	C ₁₁ H ₈ BrN ₃ C, 50.41; H, 3.08; N, 16.03; C, 50.26; H, 3.04; N, 16.07;	A
57		265-270 淡褐色結晶	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂ S·1/5H ₂ O C, 51.49; H, 4.47; N, 20.02; C, 51.67; H, 4.44; N, 19.67;	A
58		189-191 淡黄色板状晶	C ₁₁ H ₈ FN ₃ C, 65.67; H, 4.01; N, 20.88; C, 66.15; H, 4.14; N, 20.81;	A
59		192-193 灰色結晶	C ₁₁ H ₈ FN ₃ ·1/25C ₆ H ₆ C, 66.07; H, 4.06; N, 20.57; C, 66.38; H, 4.23; N, 21.01;	A
60		183-184 淡褐色針狀晶	C ₁₂ H ₈ F ₃ N ₃ C, 57.37; H, 3.21; N, 16.73; C, 57.40; H, 3.14; N, 16.86;	A
61		160-161 無色ブリズム晶	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃ C, 62.21; H, 4.35; N, 18.14; C, 62.29; H, 4.38; N, 18.55;	A

(表2の続き)

62		108-109 無色針状 晶	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O·1/5H ₂ O C, 67.63; H, 5.85; N, 18.20; C, 67.79; H, 5.79; N, 18.22;	A
63		146-147 黄色粉末	C ₁₂ H ₉ F ₂ N ₃ C, 61.80; H, 3.89; N, 18.02; C, 61.71; H, 3.91; N, 17.69;	A
64		127-128 微桃色針 状晶	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ C, 73.91; H, 6.20; N, 19.89; C, 73.84; H, 6.28; N, 19.76;	A
65		181-182 黄色粉末	C ₁₂ H ₉ F ₂ N ₃ C, 61.80; H, 3.89; N, 18.02; C, 61.93; H, 3.98; N, 18.09;	A
66		177-178 淡褐色針 状晶	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ C, 58.87; H, 3.80; N, 15.84; C, 58.88; H, 3.88; N, 15.96;	A
67		202-203 無色針状 晶	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ C, 58.87; H, 3.80; N, 15.84; C, 58.58; H, 3.82; N, 15.73;	A
68		223-225 綠褐色針 状晶	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ C, 65.87; H, 5.13; N, 16.46; C, 65.76; H, 5.19; N, 16.30;	A

(表2の続き)

69		143-144 無色結晶	C ₁₃ H ₁₂ FN ₃ O C, 63.67; H, 4.93; N, 17.13; C, 63.66; H, 4.92; N, 16.84;	A
70		270-272 黃色結晶	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ C, 76.95; H, 7.22; N, 15.84; C, 76.87; H, 7.22; N, 15.95;	A
71		253-260 淡青色結晶	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ C, 76.46; H, 6.82; N, 16.72; C, 76.41; H, 6.61; N, 16.71;	A
72		245-247 無色結晶	C ₁₆ H ₁₆ FN ₃ O C, 67.35; H, 5.65; N, 14.73; C, 67.14; H, 5.86; N, 14.69;	A
73		140-141 淡黃色針狀晶	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O C, 72.43; H, 5.70; N, 15.84; C, 72.42; H, 5.64; N, 15.79;	G
74		151-152 淡黃色粉末	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ C, 74.74; H, 5.28; N, 13.76; C, 74.78; H, 5.38; N, 13.50;	F
75		138-139 淡黃色針狀晶	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ C, 73.91; H, 6.20; N, 19.89; C, 73.85; H, 6.72; N, 19.66;	F

61

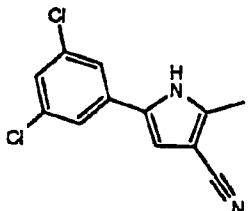
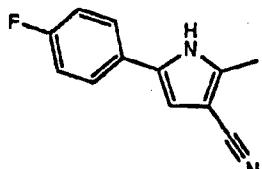
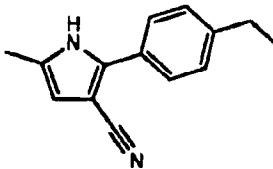
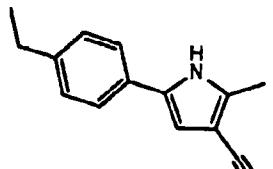
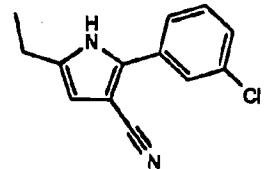
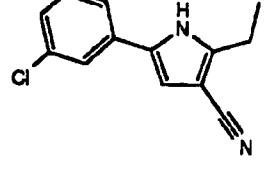
(表2の続き)

76		195-197 無色結晶	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O C, 66.96; H, 6.09; N, 19.52; C, 66.95; H, 6.23; N, 19.38;	A
77		247-248 淡褐色針状晶	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₂ C, 63.43; H, 3.99; N, 18.49; C, 63.44; H, 3.89; N, 18.53;	H
78		235-236 橙色針状晶	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₂ C, 63.43; H, 3.99; N, 18.49; C, 63.35; H, 3.96; N, 18.56;	H
79		239-240 黄色粉末	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₂ C, 70.58; H, 3.83; N, 14.53; C, 70.70; H, 3.93; N, 14.50;	H
80		220-221 淡黄色針状晶	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₂ C, 63.43; H, 3.99; N, 18.49; C, 63.46; H, 4.19; N, 18.17;	H
81		260-262 淡黄色粉末	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₂ C, 63.43; H, 3.99; N, 18.49; C, 63.27; H, 3.98; N, 18.26;	H
82		163-164 無色ブリズム晶	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ C, 73.07; H, 5.62; N, 21.30; C, 73.47; H, 5.61; N, 21.38;	I

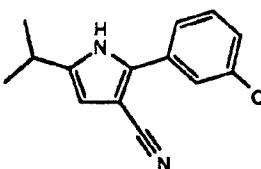
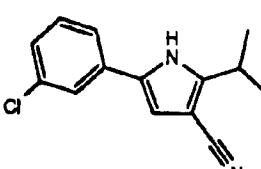
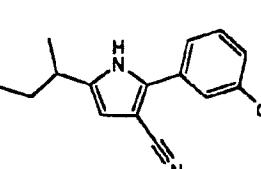
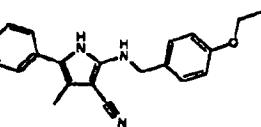
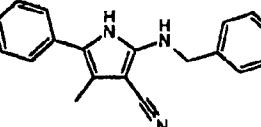
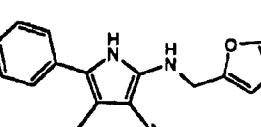
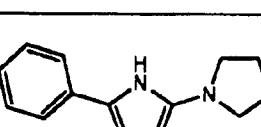
(表2の続き)

83		189-190 無色鱗片 晶	C ₁₂ H ₉ ClN ₂ C, 66.52; H, 4.19; N, 12.93; C, 66.51; H, 4.24; N, 12.86;	H
84		208-209 淡褐色粉 末	C ₁₂ H ₉ ClN ₂ C, 66.52; H, 4.19; N, 12.93; C, 66.47; H, 4.21; N, 12.87;	H
85		160-161 無色粉末	C ₁₀ H ₈ N ₂ S·1/5H ₂ O C, 62.60; H, 4.31; N, 14.60; C, 62.63; H, 4.31; N, 14.64;	H
86		185-186 無色粉末	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ C, 79.56; H, 6.16; N, 14.27; C, 79.45; H, 5.94; N, 14.34;	H
87		170-173 無色粉末	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ C, 79.56; H, 6.16; N, 14.27; C, 79.31; H, 6.19; N, 14.33;	H
88		252-253 無色粉末	C ₁₃ H ₉ N ₃ C, 75.35; H, 4.38; N, 20.28; C, 75.27; H, 4.39; N, 20.13;	H
89		270-271 無色粉末	C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₂ C, 57.40; H, 3.21; N, 11.16; C, 57.15; H, 3.34; N, 11.05;	H

(表2の続き)

90		275-276 無色針状 晶	C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₂ C, 57.40; H, 3.21; N, 11.16; C, 57.36; H, 3.34; N, 11.24;	H
91		213-214 無色粉末	C ₁₂ H ₉ FN ₂ ·1/4H ₂ O C, 70.40; H, 4.67; N, 13.68; C, 70.60; H, 4.81; N, 13.88;	H
92		117-118 無色粉末	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ C, 79.97; H, 6.71; N, 13.32; C, 80.13; H, 7.00; N, 13.32;	H
93		176-177 無色粉末	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ C, 79.97; H, 6.71; N, 13.32; C, 80.14; H, 6.65; N, 13.32;	H
94		167-168 無色粉末	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ C, 67.68; H, 4.81; N, 12.14; C, 67.56; H, 4.81; N, 12.12;	H
95		138-139 無色粉末	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ ·1/5H ₂ O C, 66.64; H, 4.90; N, 11.96; C, 66.56; H, 4.72; N, 11.87;	H

(表2の続き)

96		172-173 無色粉末	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ C, 68.71; H, 5.35; N, 11.45; C, 68.68; H, 5.62; N, 11.70;	H
97		105-106 無色粉末	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ C, 68.71; H, 5.35; N, 11.45; C, 68.71; H, 5.54; N, 11.61;	H
98		91-92 無色粉末	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ ·1/10H ₂ O C, 69.15; H, 5.88; N, 10.75; C, 68.96; H, 6.09; N, 10.68;	H
99		167-168 淡黄色粉末	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O C, 76.85; H, 7.01; N, 11.69; C, 76.60; H, 7.18; N, 11.68;	F
100		180-182 淡黄色鳞片晶	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ C, 79.41; H, 5.96; N, 14.62; C, 80.00; H, 6.05; N, 14.43;	F
101		144-146 無色針状晶	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O C, 73.63; H, 5.45; N, 15.15; C, 73.37; H, 5.39; N, 14.91;	F
102		235-237 無色结晶	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ C, 76.46; H, 6.82; N, 16.72; C, 76.37; H, 6.82; N, 16.54;	A

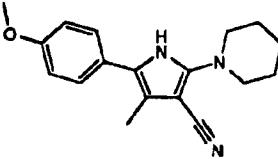
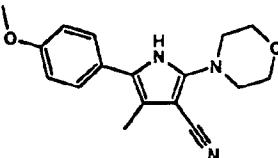
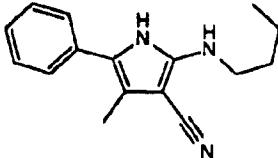
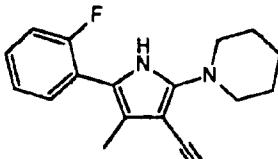
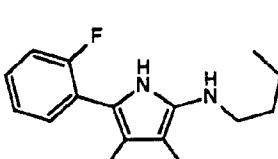
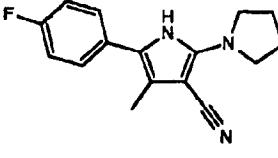
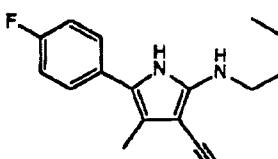
(表2の続き)

103		218-219 無色結晶	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O C, 71.89; H, 6.41; N, 15.72; C, 71.68; H, 6.12; N, 15.73;	A
104		233-236 淡黄色結晶	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O C, 71.89; H, 6.41; N, 15.72; C, 71.88; H, 6.40; N, 15.59;	A
105		264-265 淡青色結晶	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ ·1/10H ₂ O C, 65.86; H, 5.23; N, 15.36; C, 65.62; H, 4.89; N, 15.26;	A
106		191-192 淡褐色結晶	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O C, 72.57; H, 6.81; N, 14.94; C, 72.71; H, 6.96; N, 15.09;	A
107		256-258 無色結晶	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ C, 67.25; H, 5.64; N, 14.70; C, 67.14; H, 5.64; N, 14.78;	A
108		260-262 青色結晶	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ O C, 62.61; H, 4.90; N, 14.60; C, 62.33; H, 5.05; N, 14.71;	A
109		226-228 淡青色結晶	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂ C, 67.83; H, 6.05; N, 14.83; C, 67.79; H, 6.15; N, 14.66;	A

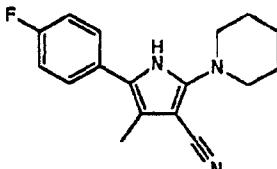
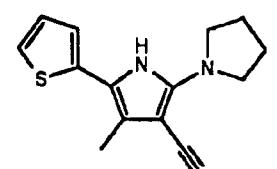
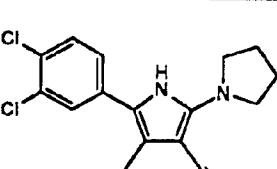
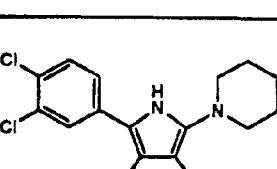
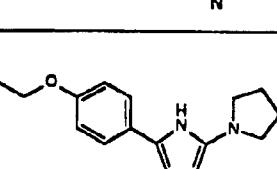
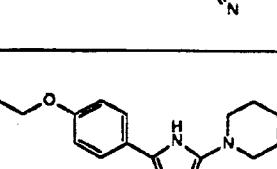
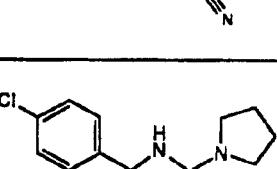
(表2の続き)

110		227-228 淡黄色結晶	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O C, 72.57; H, 6.81; N, 14.94; C, 72.39; H, 6.87; N, 14.86;	A
111		225-228 淡黄色結晶	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ C, 77.38; H, 7.58; N, 15.04; C, 77.08; H, 7.50; N, 15.03;	A
112		271-273 青色針状晶	C ₁₅ H ₁₄ BrN ₃ O C, 54.23; H, 4.25; N, 12.65; C, 54.22; H, 4.45; N, 12.62;	A
113		281-283 赤褐色針状晶	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ C, 64.85; H, 5.44; N, 18.91; C, 64.74; H, 5.52; N, 18.82;	A
114		239-240 青色板状晶	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ C, 76.95; H, 7.22; N, 15.84; C, 76.91; H, 7.05; N, 15.82;	A
115		219-220 淡青色結晶	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O C, 71.89; H, 6.41; N, 15.72; C, 71.81; H, 6.73; N, 15.70;	A
116		300以上 赤褐色針状晶	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃ C, 60.40; H, 4.73; N, 18.78; C, 60.30; H, 5.01; N, 18.63;	A
117		233-236 淡桃色針状晶	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O C, 72.57; H, 6.81; N, 14.94; C, 72.55; H, 6.45; N, 14.88;	A

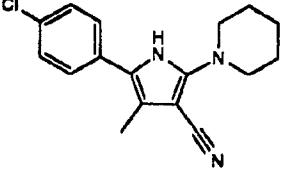
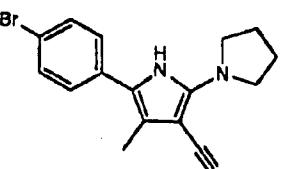
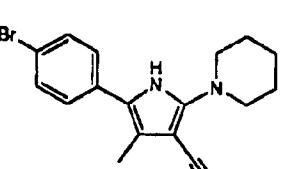
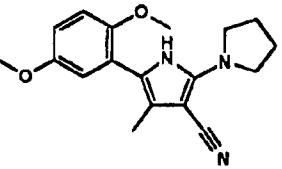
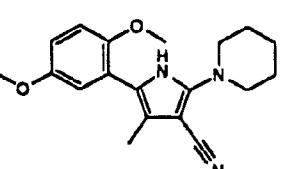
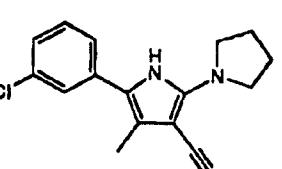
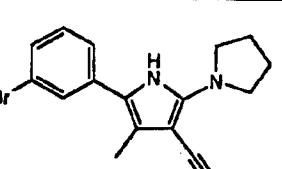
(表2の続き)

118		194-195 淡褐色結晶	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O C, 73.19; H, 7.17; N, 14.23; C, 73.20; H, 7.49; N, 14.22;	A
119		200-202 淡褐色結晶	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂ C, 68.67; H, 6.44; N, 14.13; C, 68.49; H, 6.55; N, 14.05;	A
120		163-164 淡褐色結晶	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ C, 75.85; H, 7.56; N, 16.59; C, 75.60; H, 7.86; N, 16.48;	A
121		181-182 無色結晶	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ C, 72.06; H, 6.40; N, 14.83; C, 72.03; H, 6.62; N, 14.85;	A
122		112-114 無色粉末	C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ C, 70.83; H, 6.69; N, 15.49; C, 71.30; H, 6.46; N, 15.51;	A
123		245-250 無色結晶	C ₁₆ H ₁₆ FN ₃ C, 71.36; H, 5.99; N, 15.60; C, 71.32; H, 6.01; N, 15.64;	A
124		145-146 無色結晶	C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ C, 70.83; H, 6.69; N, 15.49; C, 70.81; H, 6.50; N, 15.62;	A

(表2の続き)

125		228-229 無色結晶	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ C, 72.06; H, 6.40; N, 14.83; C, 72.27; H, 6.48; N, 14.43;	A
126		215-217 淡褐色結晶	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ S C, 65.34; H, 5.88; N, 16.33; C, 65.48; H, 6.14; N, 16.26;	A
127		260-265 無色結晶	C ₁₆ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ C, 60.01; H, 4.72; N, 13.12; C, 60.17; H, 4.93; N, 13.09;	A
128		207-209 無色結晶	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ C, 61.09; H, 5.13; N, 12.57; C, 61.06; H, 5.31; N, 12.53;	A
129		220-226 無色結晶	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O C, 73.19; H, 7.17; N, 14.23; C, 73.00; H, 7.29; N, 14.41;	A
130		207-212 無色結晶	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O C, 73.76; H, 7.49; N, 13.58; C, 73.70; H, 7.58; N, 13.52;	A
131		270-272 無色結晶	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ C, 67.25; H, 5.64; N, 14.70; C, 67.27; H, 5.70; N, 14.61;	A

(表2の続き)

132		250-252 無色結晶	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ C, 68.11; H, 6.05; N, 14.02; C, 68.13; H, 6.22; N, 13.78;	A
133		243-245 無色結晶	C ₁₆ H ₁₆ BrN ₃ C, 58.19; H, 4.88; N, 12.72; C, 58.05; H, 4.94; N, 12.89;	A
134		249-253 無色結晶	C ₁₇ H ₁₈ BrN ₃ C, 59.31; H, 5.27; N, 12.21; C, 59.21; H, 5.37; N, 12.28;	A
135		168-170 無色結晶	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₂ C, 69.43; H, 6.80; N, 13.49; C, 69.42; H, 6.89; N, 13.63;	A
136		176-178 無色結晶	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂ C, 70.13; H, 7.12; N, 12.91; C, 70.07; H, 7.32; N, 12.93;	A
137		231-233 淡黄色結晶	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ C, 67.25; H, 5.64; N, 14.70; C, 67.41; H, 5.54; N, 14.83;	A
138		246-248 淡褐色結晶	C ₁₆ H ₁₆ BrN ₃ C, 58.19; H, 4.88; N, 12.72; C, 58.08; H, 4.96; N, 12.76;	A

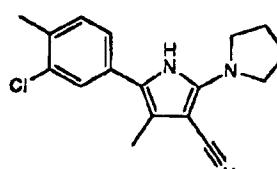
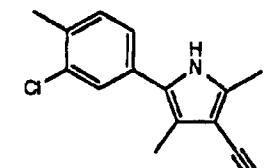
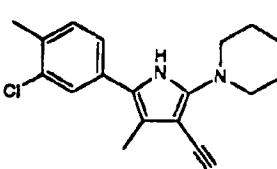
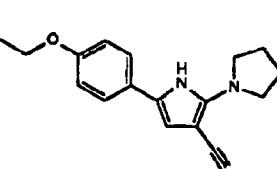
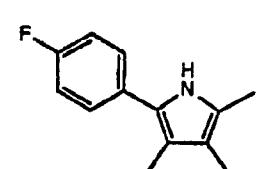
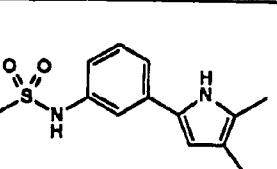
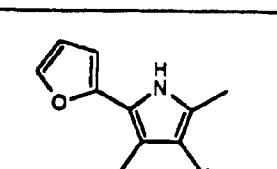
(表2の続き)

139		219-220 淡灰色結晶	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O C, 72.57; H, 6.81; N, 14.94; C, 72.50; H, 6.86; N, 14.84;	A
140		171-172 無色結晶	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O C, 73.19; H, 7.17; N, 14.23; C, 73.15; H, 7.00; N, 14.23;	A
141		229-235 淡褐色結晶	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O C, 73.76; H, 7.49; N, 13.58; C, 73.55; H, 7.54; N, 13.45;	A
142		242-246 無色結晶	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O C, 74.27; H, 7.79; N, 12.99; C, 74.09; H, 7.52; N, 12.96;	A
143		245-252 淡褐色結晶	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ C, 69.14; H, 5.80; N, 14.23; C, 69.24; H, 5.83; N, 14.36;	A
144		192-195 淡青色結晶	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ C, 69.88; H, 6.19; N, 13.58; C, 69.81; H, 6.17; N, 13.71;	A

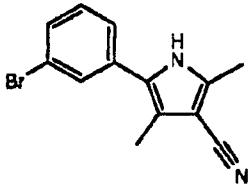
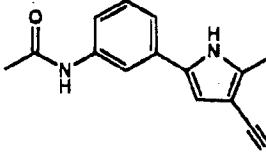
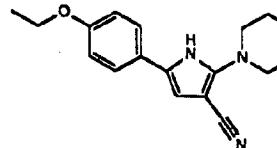
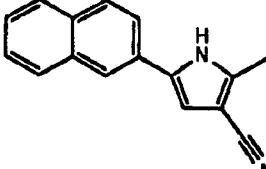
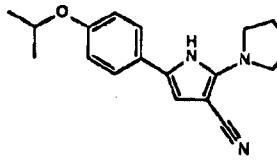
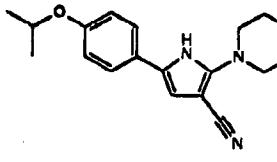
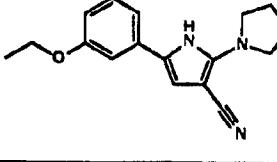
(表2の続き)

145		246-247 淡褐色結晶	C ₁₆ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ C, 60.01; H, 4.72; N, 13.12; C, 60.03; H, 4.70; N, 13.13;	A
146		167-168 淡灰色針状晶	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O C, 73.56; H, 5.70; N, 13.20; C, 73.69; H, 5.65; N, 13.14;	I
147		215-217 淡褐色結晶	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ C, 61.09; H, 5.13; N, 12.57; C, 61.01; H, 5.19; N, 12.54;	A
148		224-229 淡褐色結晶	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ S C, 64.17; H, 5.39; N, 17.27; C, 64.16; H, 5.29; N, 17.31;	A
149		205-207 淡綠色結晶	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ S C, 65.34; H, 5.88; N, 16.33; C, 65.23; H, 5.93; N, 16.11;	A
150		190-192 淡茶色粉末	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ C, 67.68; H, 4.81; N, 12.14; C, 67.78; H, 4.93; N, 12.21;	I
151		184-185 黃土色針状晶	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ C, 73.07; H, 5.62; N, 21.30; C, 73.39; H, 5.52; N, 21.24;	I

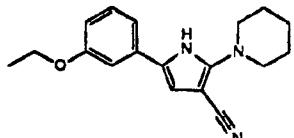
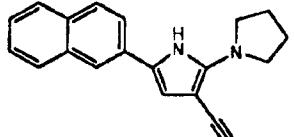
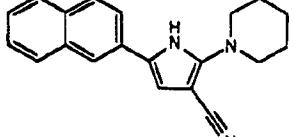
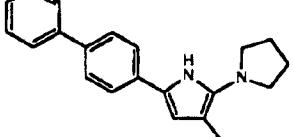
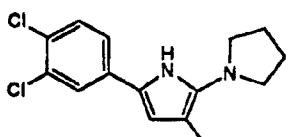
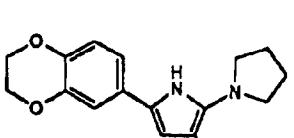
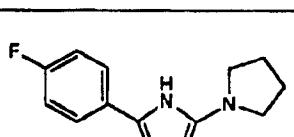
(表2の続き)

152		243-249 淡褐色結晶	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ C, 68.11; H, 6.05; N, 14.02; C, 68.25; H, 6.14; N, 13.96;	A
153		187-188 無色針狀晶	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ C, 68.71; H, 5.35; N, 11.45; C, 68.77; H, 5.46; N, 11.40;	I
154		206-207 無色結晶	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₃ C, 68.89; H, 6.42; N, 13.39; C, 68.78; H, 6.55; N, 13.41;	A
155		210-213 淡褐色結晶	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O C, 72.57; H, 6.81; N, 14.94; C, 72.39; H, 6.92; N, 14.83;	A
156		199-201 淡紅針狀晶	C ₁₃ H ₁₁ FN ₂ C, 72.88; H, 5.18; N, 13.08; C, 73.15; H, 5.04; N, 13.13;	I
157		221-222 淡黃色結晶	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ S·1/10H ₂ O C, 56.34; H, 4.80; N, 15.16; C, 56.23; H, 4.62; N, 15.02;	I
158		140-142 淡黃色針狀晶	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O C, 70.95; H, 5.41; N, 15.04; C, 71.07; H, 5.70; N, 15.11;	I

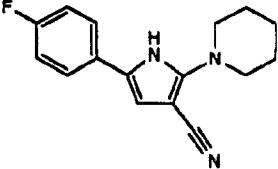
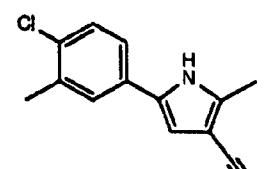
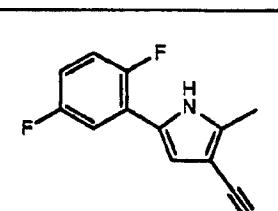
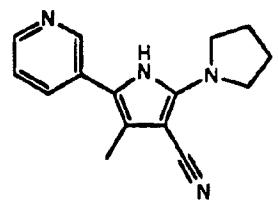
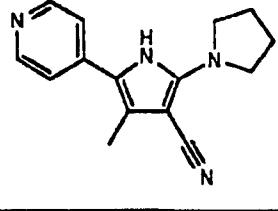
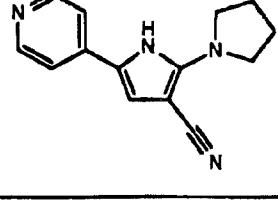
(表2の続き)

159		195-196 無色針狀 晶	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ C, 56.75; H, 4.03; N, 10.18; C, 56.54; H, 4.06; N, 10.14;	I
160		221-222 淡黃色針 狀晶	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O·1/5H ₂ O C, 69.23; H, 5.56; N, 17.30; C, 69.26; H, 5.58; N, 17.19;	I
161		211-213 淡褐色結 晶	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O C, 73.19; H, 7.17; N, 14.23; C, 73.07; H, 7.37; N, 14.16;	A
162		203-204 灰色粉末	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ C, 82.73; H, 5.21; N, 12.06; C, 82.91; H, 5.40; N, 12.03;	I
163		200-202 淡褐色結 晶	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O C, 73.19; H, 7.17; N, 14.23; C, 73.07; H, 7.33; N, 13.99;	A
164		219-223 淡褐色結 晶	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O·1/10H ₂ O C, 73.33; H, 7.77; N, 13.50; C, 73.17; H, 7.57; N, 13.28;	A
165		297-301 淡黃色粉 末	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O C, 72.57; H, 6.81; N, 14.94; C, 72.17; H, 6.45; N, 14.92;	A

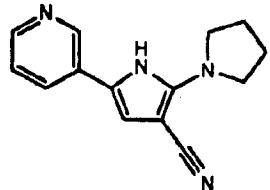
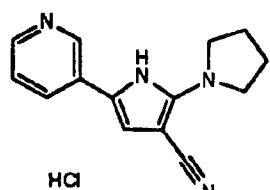
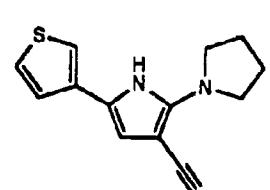
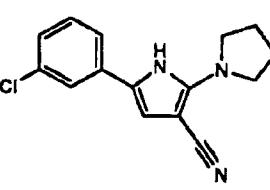
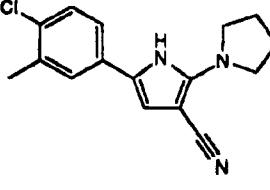
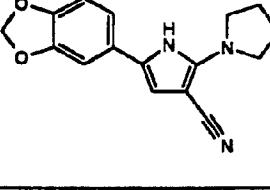
(表2の続き)

166		140-141 淡青色結晶	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O·1/10H ₂ O C, 72.75; H, 7.19; N, 14.14; C, 72.60; H, 7.18; N, 14.06;	A
167		258-261 淡黄色結晶	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ ·1/10H ₂ O C, 78.92; H, 6.00; N, 14.53; C, 78.81; H, 6.23; N, 14.67;	A
168		240-243 茶褐色結晶	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ ·1/10H ₂ O C, 79.23; H, 6.38; N, 13.86; C, 79.08; H, 6.59; N, 13.71;	A
169		227-231 茶褐色結晶	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ C, 80.48; H, 6.11; N, 13.41; C, 80.23; H, 6.17; N, 13.45;	A
170		257-260 淡黄色結晶	C ₁₅ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ C, 58.84; H, 4.28; N, 13.72; C, 58.51; H, 4.25; N, 13.83;	A
171		216-221 淡褐色結晶	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ C, 69.14; H, 5.80; N, 14.23; C, 69.27; H, 5.68; N, 14.27;	A
172		231-236 淡褐色結晶	C ₁₅ H ₁₄ FN ₃ C, 70.57; H, 5.53; N, 16.46; C, 70.56; H, 5.72; N, 16.63;	A

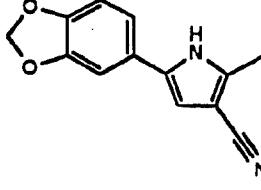
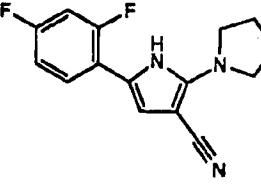
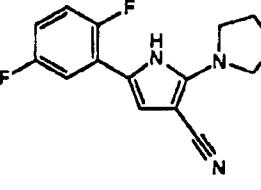
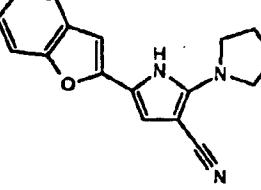
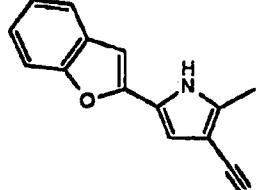
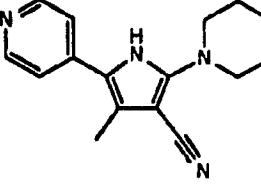
(表2の続き)

173		203-204 無色結晶	C ₁₆ H ₁₆ FN ₃ C, 71.36; H, 5.99; N, 15.60; C, 71.43; H, 6.17; N, 15.64;	A
174		238-240 灰色粉末	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ C, 67.68; H, 4.81; N, 12.14; C, 68.03; H, 4.84; N, 12.22;	I
175		213-215 灰色粉末	C ₁₂ H ₈ F ₂ N ₂ C, 66.05; H, 3.70; N, 12.84; C, 66.13; H, 3.65; N, 12.92;	I
176		235-236 淡灰色結晶	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ C, 71.40; H, 6.39; N, 22.21; C, 71.35; H, 6.43; N, 22.03;	A
177		240-242 褐色粉末	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ C, 71.40; H, 6.39; N, 22.21; C, 71.43; H, 6.49; N, 22.71;	A
178		251-260 淡褐色粉末	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ C, 70.57; H, 5.92; N, 23.51; C, 70.19; H, 5.99; N, 23.11;	A

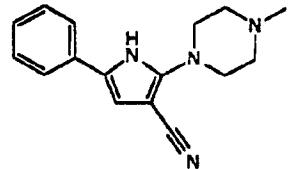
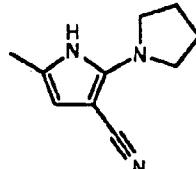
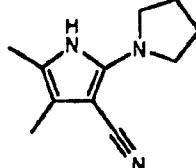
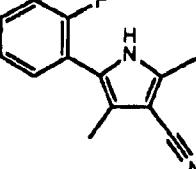
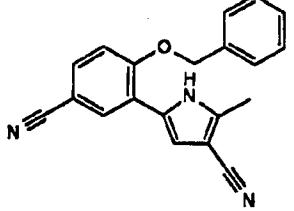
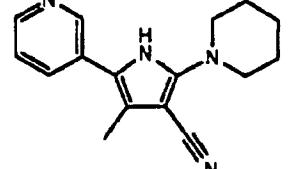
(表2の続き)

179		248-251 淡紫色結晶	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ C, 70.57; H, 5.92; N, 23.51; C, 70.58; H, 5.96; N, 23.52;	A
180		270-276 橙色針狀晶 HCl	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ ·HCl C, 61.20; H, 5.50; N, 20.39; C, 61.23; H, 5.60; N, 20.02;	A
181		230-234 褐色結晶	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ S·1/7H ₂ O C, 63.50; H, 5.45; N, 17.08; C, 63.91; H, 5.51; N, 16.68;	A
182		220-223 褐色結晶	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ ·1/5H ₂ O C, 65.43; H, 5.27; N, 15.26; C, 65.81; H, 5.15; N, 14.94;	A
183		236-240 淡褐色結晶	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ C, 67.25; H, 5.64; N, 14.70; C, 67.11; H, 5.69; N, 14.48;	A
184		225-228 淡褐色結晶	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ C, 68.31; H, 5.37; N, 14.94; C, 68.12; H, 5.40; N, 14.81;	A

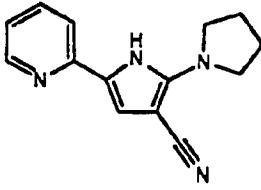
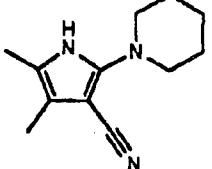
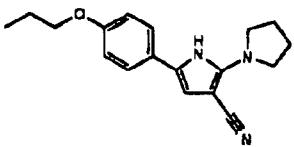
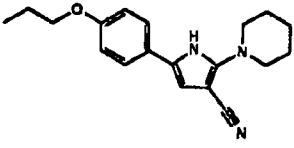
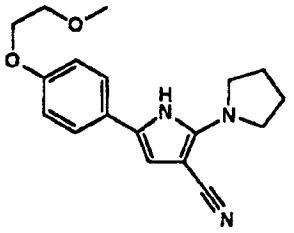
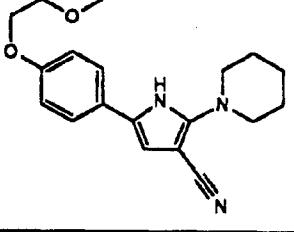
(表2の続き)

185		211-212 灰色粉末	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ C, 69.02; H, 4.46; N, 12.38; C, 69.08; H, 4.55; N, 12.37;	I
186		212-213 無色結晶	C ₁₅ H ₁₃ F ₂ N ₃ C, 65.93; H, 4.79; N, 15.38; C, 65.93; H, 4.68; N, 15.16;	A
187		206-207 淡綠色結晶	C ₁₅ H ₁₃ F ₂ N ₃ C, 65.93; H, 4.79; N, 15.38; C, 66.50; H, 4.92; N, 15.32;	A
188		260-268 淡黃色針狀晶	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O C, 73.63; H, 5.45; N, 15.15; C, 73.68; H, 5.58; N, 15.14;	A
189		208-209 淡黃色針狀晶	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O C, 75.66; H, 4.54; N, 12.60; C, 75.50; H, 4.78; N, 12.58;	I
190		201-203 赤褐色粉末	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ C, 72.15; H, 6.81; N, 21.04; C, 71.83; H, 6.98; N, 21.07;	A

(表2の続き)

191		160-161 淡黄色結晶	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ C, 72.15; H, 6.81; N, 21.04; C, 72.11; H, 6.95; N, 20.93;	A
192		190-191 紫色結晶	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ C, 68.54; H, 7.48; N, 23.98; C, 68.55; H, 7.35; N, 24.09;	A
193		189-191 紫色結晶	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ C, 69.81; H, 7.99; N, 22.20; C, 69.64; H, 8.16; N, 21.92;	A
194		125-127 無色針狀晶	C ₁₃ H ₁₁ FN ₂ C, 72.88; H, 5.18; N, 13.08; C, 73.11; H, 5.39; N, 13.08;	I
195		202-203 無色粉末	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O C, 76.66; H, 4.83; N, 13.41; C, 76.94; H, 4.94; N, 13.37;	I
196		196-198 淡褐色結晶	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ C, 72.15; H, 6.81; N, 21.04; C, 72.03; H, 6.88; N, 21.39;	A

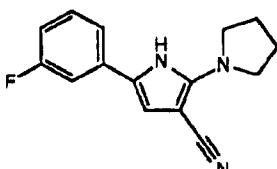
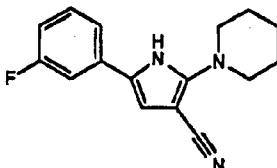
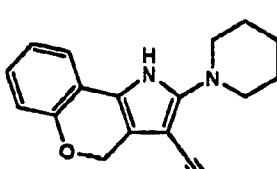
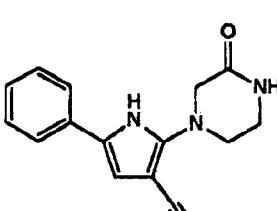
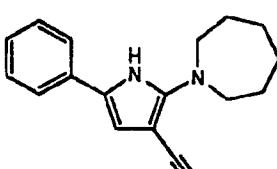
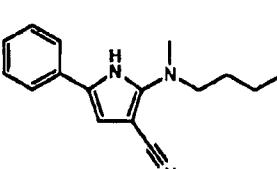
(表2の続き)

197		156-158 淡黄色結晶	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ C, 70.57; H, 5.92; N, 23.51; C, 70.72; H, 6.04; N, 23.58;	A
198		164-165 紫色結晶	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ C, 70.90; H, 8.43; N, 20.67; C, 70.56; H, 8.56; N, 20.67;	A
199		189-191 淡褐色結晶	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O C, 73.19; H, 7.17; N, 14.23; C, 73.13; H, 7.42; N, 14.27;	A
200		204-206 淡青色結晶	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O C, 73.76; H, 7.49; N, 13.58; C, 73.72; H, 7.73; N, 13.63;	A
201		179-183 淡綠色結晶	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₂ C, 69.43; H, 6.80; N, 13.49; C, 69.48; H, 6.73; N, 13.56;	A
202		179-180 無色結晶	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂ C, 70.13; H, 7.12; N, 12.91; C, 70.01; H, 7.06; N, 12.84;	A

(表2の続き)

203		153-154 淡褐色結晶	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂ C, 70.13; H, 7.12; N, 12.91; C, 70.18; H, 7.15; N, 12.86;	A
204		172-174 無色結晶	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₂ C, 70.77; H, 7.42; N, 12.38; C, 70.63; H, 7.36; N, 12.38;	A
205		211-213 淡褐色結晶	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O C, 76.94; H, 6.16; N, 12.24; C, 76.83; H, 6.30; N, 12.22;	A
206		218-222 淡褐色結晶	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O·1/10H ₂ O C, 71.94; H, 5.73; N, 15.73; C, 72.02; H, 5.77; N, 15.64;	A
207		178-179 淡黃色結晶	C ₁₅ H ₁₄ FN ₃ C, 70.57; H, 5.53; N, 16.46; C, 70.65; H, 5.64; N, 16.44;	A
208		165-166 青色結晶	C ₁₆ H ₁₆ FN ₃ C, 71.36; H, 5.99; N, 15.60; C, 71.38; H, 6.14; N, 15.57;	A

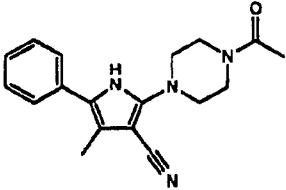
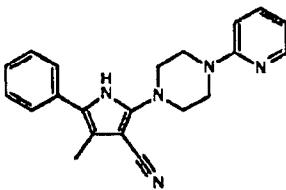
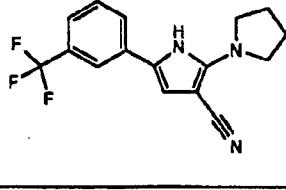
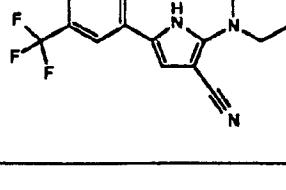
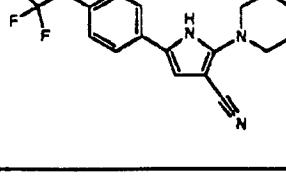
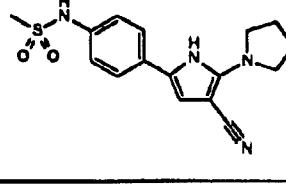
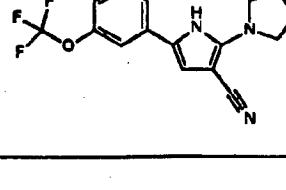
(表2の続き)

209		220-221 淡黄色結晶	C ₁₅ H ₁₄ FN ₃ C, 70.57; H, 5.53; N, 16.46; C, 70.54; H, 5.65; N, 16.42;	A
210		182-183 青色結晶	C ₁₆ H ₁₆ FN ₃ C, 71.36; H, 5.99; N, 15.60; C, 71.56; H, 5.93; N, 15.65;	A
211		229-234 淡褐色結晶	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O C, 73.10; H, 6.13; N, 15.04; C, 72.84; H, 6.12; N, 14.83;	A
212		263-265 白色粉末	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O C, 67.65; H, 5.30; N, 21.04; C, 67.62; H, 5.29; N, 20.82;	A
213		171-172 淡褐色結晶	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ C, 76.95; H, 7.22; N, 15.84; C, 76.87; H, 7.18; N, 15.74;	A
214		118-119 青色板状晶	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ C, 75.85; H, 7.56; N, 16.59; C, 76.08; H, 7.17; N, 16.57;	A

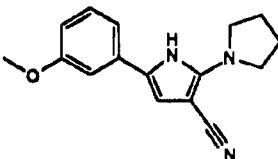
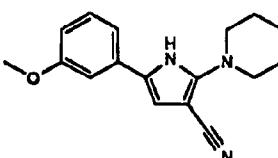
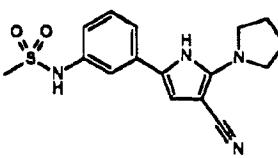
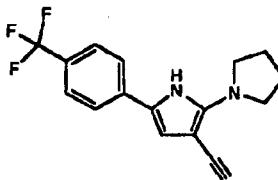
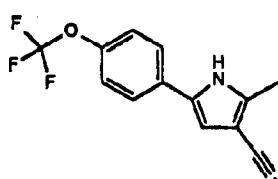
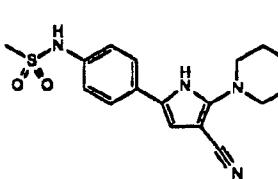
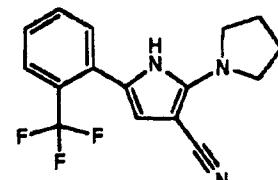
(表2の続き)

215		238-239 無色結晶	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ C, 76.80; H, 6.14; N, 17.06; C, 77.07; H, 6.27; N, 17.08;	A
216		205-206 淡黃色結晶	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O C, 69.37; H, 6.16; N, 19.03; C, 69.41; H, 6.52; N, 19.06;	A
217		177-178 無色結晶	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ C, 72.92; H, 5.81; N, 21.26; C, 73.23; H, 6.04; N, 21.21;	A
218		163-164 灰色粉末	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂ C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93; C, 70.19; H, 6.28; N, 10.95;	I
219		172-173 無色針狀晶	C ₁₃ H ₉ F ₃ N ₂ O C, 58.65; H, 3.41; N, 10.52; C, 58.88; H, 3.23; N, 10.63;	I
220		201-202 無色針狀晶	C ₁₃ H ₉ F ₃ N ₂ C, 62.40; H, 3.63; N, 11.20; C, 62.37; H, 3.74; N, 11.23;	I

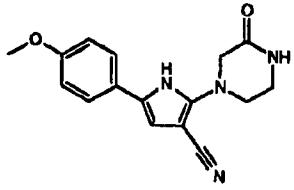
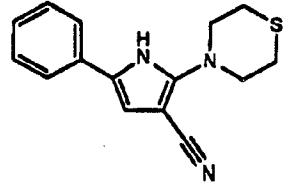
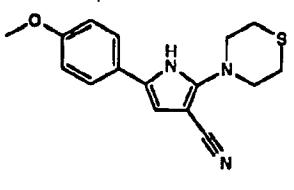
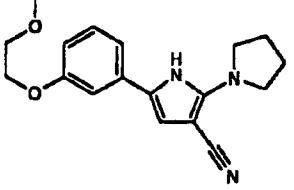
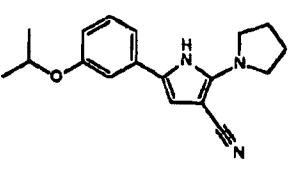
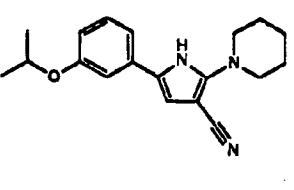
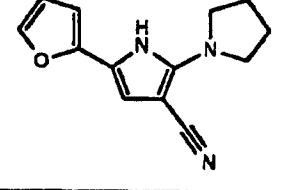
(表2の続き)

221		190-192 淡黄色結晶	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O C, 70.11; H, 6.54; N, 18.17; C, 70.88; H, 6.44; N, 18.14;	A
222		215-216 淡橙色結晶	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ C, 73.44; H, 6.16; N, 20.39; C, 73.95; H, 6.24; N, 20.34;	A
223		259-263 無色結品	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ C, 62.95; H, 4.62; N, 13.76; C, 63.01; H, 5.16; N, 13.73;	A
224		207-208 淡灰色結品	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ N ₃ C, 63.94; H, 5.05; N, 13.16; C, 64.61; H, 4.83; N, 13.08;	A
225		232-233 淡褐色結品	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ N ₃ O C, 60.89; H, 4.81; N, 12.53; C, 60.88; H, 4.92; N, 12.29;	A
226		252-260 褐色結品	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂ S C, 58.16; H, 5.49; N, 16.96; C, 57.92; H, 5.46; N, 16.84;	A
227		225-228 淡黃色結晶	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O C, 59.81; H, 4.39; N, 13.08; C, 60.06; H, 4.58; N, 13.08;	A

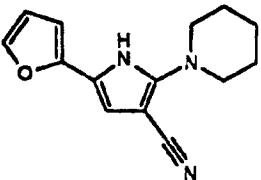
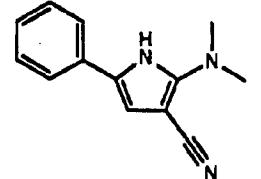
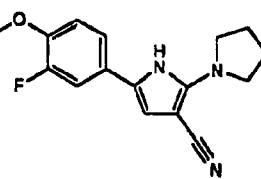
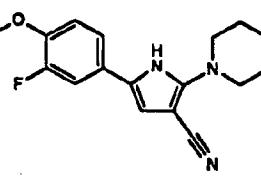
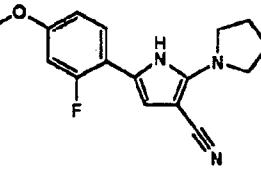
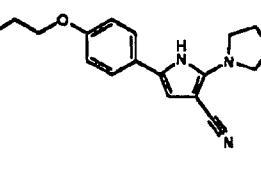
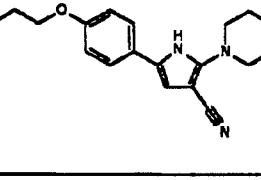
(表2の続き)

228		198-200 淡褐色結晶	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O C, 71.89; H, 6.41; N, 15.72; C, 72.02; H, 6.37; N, 15.77;	A
229		172-174 淡黄色結晶	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O C, 72.57; H, 6.81; N, 14.94; C, 72.60; H, 6.76; N, 14.51;	A
230		210-216 淡褐色結晶	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂ S C, 58.16; H, 5.49; N, 16.96; C, 58.06; H, 5.64; N, 16.82;	A
231		274-281 淡黄色結晶	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ C, 62.95; H, 4.62; N, 13.76; C, 63.19; H, 4.61; N, 13.66;	A
232		167-168 無色針狀晶	C ₁₃ H ₉ F ₃ N ₂ O·1/10C ₆ H ₆ C, 59.61; H, 3.53; N, 10.22; C, 59.54; H, 3.27; N, 10.43;	I
233		245-248 灰色結晶	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂ S·C ₂ H ₅ OH C, 58.44; H, 6.71; N, 14.35; C, 58.26; H, 6.42; N, 14.58;	A
234		216-217 無色結晶	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ C, 62.95; H, 4.62; N, 13.76; C, 63.16; H, 4.38; N, 13.76;	A

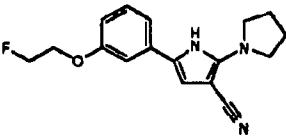
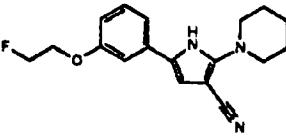
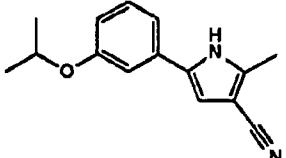
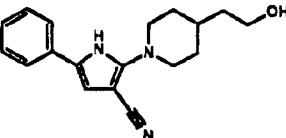
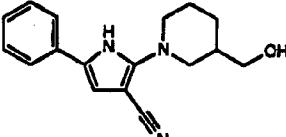
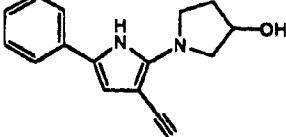
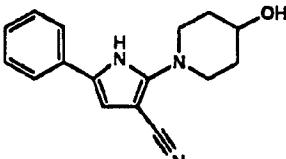
(表2の続き)

235		273-278 淡褐色粉末	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ C, 64.85; H, 5.44; N, 18.91; C, 64.91; H, 5.22; N, 18.99;	A
236		213-214 淡青色結晶	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ S C, 66.88; H, 5.61; N, 15.60; C, 66.81; H, 5.63; N, 15.54;	A
237		252-253 無色結晶	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ S C, 64.19; H, 5.72; N, 14.04; C, 64.18; H, 5.76; N, 14.08;	A
238		155-157 淡褐色粉末	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₂ C, 69.43; H, 6.80; N, 13.49; C, 69.29; H, 6.67; N, 13.46;	A
239		295-298 淡褐色粉末	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O C, 73.19; H, 7.17; N, 14.23; C, 72.94; H, 6.92; N, 13.92;	A
240		163-164 淡綠色結晶	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O C, 73.76; H, 7.49; N, 13.58; C, 73.80; H, 7.60; N, 13.58;	A
241		196-199 黃綠色結晶	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O C, 68.70; H, 5.77; N, 18.49; C, 68.29; H, 5.55; N, 18.33;	A

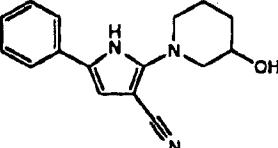
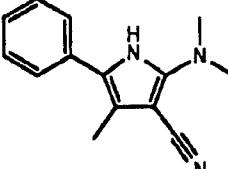
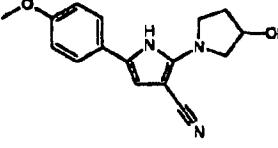
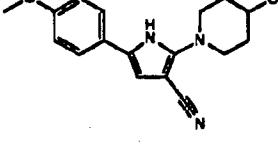
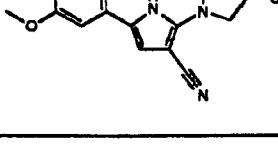
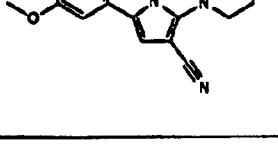
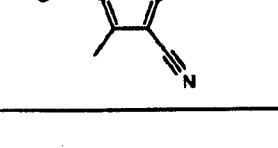
(表2の続き)

242		158-161 濃緑色結晶	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O·3/10H ₂ O C, 68.16; H, 6.37; N, 17.03; C, 67.98; H, 5.97; N, 17.00;	A
243		175-176 淡褐色結晶	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ C, 73.91; H, 6.20; N, 19.89; C, 73.81; H, 6.21; N, 19.77;	A
244		238-245 無色粉末	C ₁₆ H ₁₆ FN ₃ O C, 67.35; H, 5.65; N, 14.73; C, 67.42; H, 5.74; N, 14.53;	A
245		211-212 青色結晶	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O C, 68.21; H, 6.06; N, 14.04; C, 68.20; H, 6.21; N, 13.73;	A
246		222-224 淡褐色結晶	C ₁₆ H ₁₆ FN ₃ O C, 67.35; H, 5.65; N, 14.73; C, 67.54; H, 5.88; N, 14.66;	A
247		203-206 淡褐色結晶	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O C, 68.21; H, 6.06; N, 14.04; C, 68.38; H, 6.11; N, 13.96;	A
248		207-209 淡褐色結晶	C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O C, 68.99; H, 6.43; N, 13.41; C, 69.01; H, 6.39; N, 13.32;	A

(表2の続き)

249		169-171 淡黄色結晶	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O C, 68.21; H, 6.06; N, 14.04; C, 68.34; H, 6.12; N, 13.93;	A
250		142-144 淡紫色結晶	C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O C, 68.99; H, 6.43; N, 13.41; C, 69.23; H, 6.41; N, 13.31;	A
251		131-132 淡赤色粉末	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O C, 74.97; H, 6.71; N, 11.66; C, 75.07; H, 6.75; N, 11.55;	I
252		173-174 無色結晶	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O C, 73.19; H, 7.17; N, 14.23; C, 73.08; H, 7.41; N, 14.18;	A
253		133-134 淡紫色結晶	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O C, 72.57; H, 6.81; N, 14.94; C, 72.58; H, 6.88; N, 14.95;	A
254		167-168 淡黄色結晶	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O C, 71.13; H, 5.97; N, 16.59; C, 71.09; H, 6.06; N, 16.66;	A
255		176-177 青色結晶	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O C, 71.89; H, 6.41; N, 15.72; C, 71.75; H, 6.50; N, 15.76;	A

(表2の続き)

256		171-172 紫色結晶	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O C, 71.89; H, 6.41; N, 15.72; C, 71.93; H, 6.67; N, 15.71;	A
257		189-191 青緑色結晶	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ C, 74.64; H, 6.71; N, 18.65; C, 75.09; H, 6.77; N, 18.64;	A
258		225-230 無色結晶	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂ C, 67.83; H, 6.05; N, 14.83; C, 68.00; H, 6.29; N, 14.83;	A
259		216-217 無色結晶	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂ C, 68.67; H, 6.44; N, 14.13; C, 68.80; H, 6.66; N, 14.14;	A
260		133-135 無色結晶	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂ C, 67.83; H, 6.05; N, 14.83; C, 67.87; H, 6.27; N, 14.81;	A
261		179-181 淡褐色結晶	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂ C, 68.67; H, 6.44; N, 14.13; C, 68.43; H, 6.44; N, 13.86;	A
262		200-201 淡桃色結晶	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O C, 71.89; H, 6.41; N, 15.72; C, 71.81; H, 6.40; N, 15.52;	A

(表2の続き)

263		202-204 淡青色結晶	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O C, 72.57; H, 6.81; N, 14.94; C, 72.37; H, 6.79; N, 14.57;	A
264		150-151 無色結晶	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O C, 68.70; H, 5.77; N, 18.49; C, 68.63; H, 5.81; N, 18.34;	A
265		143-144 無色結晶	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O C, 69.69; H, 6.27; N, 17.41; C, 69.57; H, 6.26; N, 17.33;	A
266		212-213 無色粉末	C ₁₃ H ₉ N ₃ C, 75.35; H, 4.38; N, 20.28; C, 75.34; H, 4.47; N, 20.08;	H

試験例

以下に本発明化合物の代表例についてその有用性を示す薬理試験の結果を示す。

試験例 1

膀胱内圧測定試験（ラット）

膀胱内圧測定試験とは膀胱内圧と膀胱容量との関係を見るもので、畜尿から排尿に至るまでの膀胱の状態、不随意の膀胱収縮の有無、排尿時の排尿筋収縮の状態などを知ることができる。

実験には 9-13 週齢の雌性 SD 系ラットを一群 3-5 例として用いた。ウレタン麻酔下で腹部を正中切開した後、膀胱頂部にポリエチレンカニューレを挿入、留置した。カニューレの他端に T 字管を接続し、一方を生理食塩液注入路とし、他方より膀胱内圧の変化を記録した。加温生理食塩液を一定速度で膀胱内に持続注入すると、膀胱は受動的に伸展され、閾値圧に達すると急激な収縮を起こすとともに排尿が惹起された。この操作を繰り返し行い、生理食塩液注入開始から閾値圧までの食塩液量（膀胱容量）が少なくとも 2 回連続してほぼ一定値として得られるようになった後、被験物質を十二指腸内に投与した。被験物質投与直前および投与 0.5 時間後、1 時間後、2 時間後及び 3 時間後の膀胱容量を測定した。膀胱容量最大増加率（%）を下式により算出した。

$$\text{膀胱容量最大増加率} = [(A-B)/B] \times 100$$

この式において、B は被験物質投与直前の膀胱容量を表し、A は被験物質投与 0.5 時間後、1 時間後、2 時間後及び 3 時間後の膀胱容量のうち最大の膀胱容量を表す。結果を表 3 に示す。尚、実験

結果は平均値で表す。

表3 膀胱内圧測定試験（ラット）

化合物番号	投与量 (mg/kg)	膀胱容量 最大増加率(%)
R 1	3	63.6
1	3	60.8
8	30	55.4
15	10	53.8
41	10	38.8
63	3	49.9
プロピベリン	100	42.0

（化合物番号は、表1及び表2に示されたものである。）

本発明化合物は、既存の薬物より遙かに少ない投与量で同等以上の膀胱容量増大作用を示した。

以上の結果より、本発明に係る化合物は、優れた膀胱容量増大作用を有することが明白である。

試験例 2

急性毒性試験

6-7 週齢の雄性 ddY系マウスを一群 4-5例として用いた。前日（16-18時間前）より絶食した後、ゾンデを用いて強制的に経口投与し、以後 2週間における死亡例数の有無を観察した。その結果、表

4に示すように死亡例は観察されず、異常所見も認められなかった。

表4 マウス急性毒性試験

化合物番号	投与量 (mg/kg)	死亡例数／試験数
R 1	1 0 0 0	0 / 4
1	1 0 0 0	0 / 4
8	1 0 0 0	0 / 4
4 1	1 0 0 0	0 / 5
6 3	1 0 0 0	0 / 5

製剤例 1

錠剤（内服錠）

処方 1錠200mg 中

化合物番号 R 1 の化合物	20 mg
コーンスター ^チ	88 mg
結晶セルロース	80 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 mg
軽質無水ケイ酸	1 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

この混合末を打錠成形し内服錠とする。

製剤例 2

錠剤（内服錠）

処方 1錠200mg 中

化合物番号 1 の化合物	20 mg
コーンスター ^チ	88 mg
結晶セルロース	80 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 mg
軽質無水ケイ酸	1 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

この混合末を打錠成形し内服錠とする。

製剤例 3

錠剤（内服錠）

処方 1錠200mg 中

化合物番号 6 3 の化合物	20 mg
コーンスター ^チ	88 mg
結晶セルロース	80 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 mg
軽質無水ケイ酸	1 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

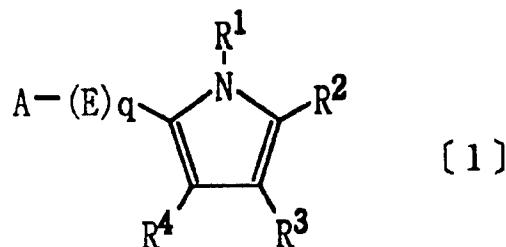
この混合末を打錠成形し内服錠とする。

産業上の利用可能性

以上のように、本発明に係る化合物は、優れた膀胱容量増大作用を示し、かつ毒性は低いので頻尿又は尿失禁の治療に有用である。

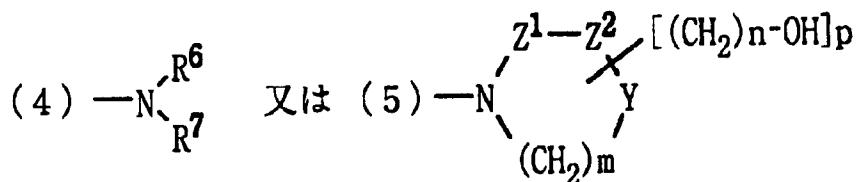
請求の範囲

1. 次の式〔1〕で表されるピロール誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物を有効成分とする医薬組成物。



式中、R¹は水素又はアルコキシカルボニルアミノを表す。

R²は、(1)アルキル、(2)置換されていてもよいアリール、(3)置換されていてもよい芳香族複素環基、



を表す。

R⁶、R⁷は同一又は異なって、(1)水素又は(2)アルキル（かかるアルキルは(1)ヒドロキシ、(2)アルコキシで置換されていてもよいアリール又は(3)芳香族複素環基で置換されていてもよい。）を表す。

Z¹、Z²は同一又は異なって—CH₂—又は>C=Oを表す。但し、Z¹、Z²共に>C=Oの場合を除く。

Yは—CH₂—、—O—、—S—又は>NR⁸を表す。

R⁸は水素、アルキル、アシル、アリール又は芳香族複素環基を表す。

mは1～3の整数を表し、nは0～2の整数を表し、pは0又は

1を表す。

R^2 が置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい芳香族複素環基を表す場合、かかるアリール又は芳香族複素環基の置換基としては、(1)ハロゲン、(2)ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、(3)シアノ、(4)ニトロ、(5)アルコキシカルボニル、(6)ヒドロキシ、(7)アルコキシ(かかるアルコキシはハロゲン、アルコキシで置換されていてもよいアリール又はアルコキシで置換されていてもよい。)、(8)-NH₂SO₂R³²及び(9)-NR³³R³⁴からなる群から1個、又は異なるものが2個~3個選ばれる。又は2個の隣接した置換基が一緒になって、-O-(CH₂)_t-O-を表してもよい。

R^{32} は、(1)アルキル又は(2)アルキルで置換されていてもよいアリールを表す。

t は1又は2を表す。

R^{33} 、 R^{34} は同一又は異なって、(1)水素、(2)アルキル又は(3)アシルを表す。又は R^{33} 、 R^{34} は隣接するNと一緒にになって5員環~7員環の環状アミノを表す。

R^3 はシアノ又はカルバモイルを表す。

R^4 は水素又はアルキルを表す。

Eはアルキレンを表し、qは0又は1を表す。

Aは、(1)メチル、(2)置換されていてもよいアリール又は(3)置換されていてもよい芳香族複素環基を表す。

Aが置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい芳香族複素環基を表す場合、かかるアリール又は芳香族複素環基の置

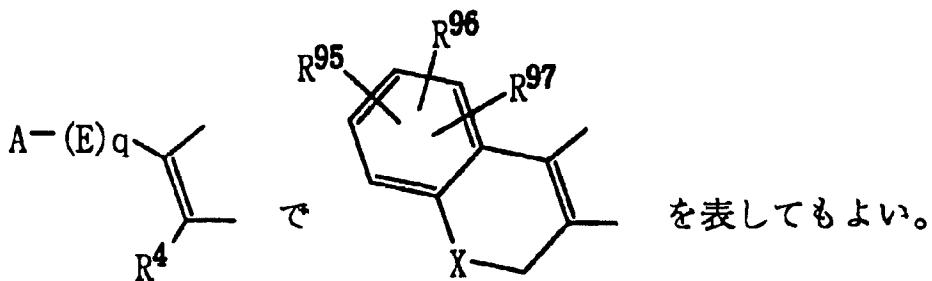
換基としては、(1)ハロゲン、(2)ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、(3)シアノ、(4)ニトロ、(5)アルコキシカルボニル、(6)ヒドロキシ、(7)アルコキシ(かかるアルコキシはハロゲン、アルコキシで置換されていてもよいアリール又はアルコキシで置換されていてもよい。)、(8)-NHSO₂R⁹²及び(9)-NR⁹³R⁹⁴からなる群から1個、又は異なるものが2個～3個選ばれる。又は2個の隣接した置換基が一緒になって、-O-(CH₂)_u-O-を表してもよい。

R⁹²は、(1)アルキル又は(2)アルキルで置換されていてもよいアリールを表す。

uは1又は2を表す。

R⁹³、R⁹⁴は同一又は異なって、(1)水素、(2)アルキル又は(3)アシルを表す。又はR⁹³、R⁹⁴は隣接するNと一緒にになって5員環～7員環の環状アミノを表す。

A-(E)q、R⁴及びピロール環の二重結合は一緒になって、

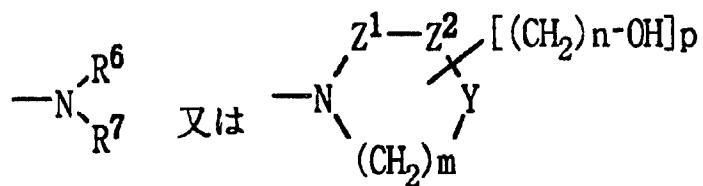


Xは-O-、-S-又は>NR⁹⁰を表す。R⁹⁰はアルキルを表す。

R⁹⁵、R⁹⁶、R⁹⁷としては同一又は異なって、(1)水素、(2)ハロゲン、(3)ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、(4)シアノ、(5)ニトロ、(6)アルコキシカルボニル、(7)ヒドロキシ、(8)アルコ

キシ（かかるアルコキシはハロゲン又はアルコキシで置換されてもよい。）、(9)-NHSO₂R⁹² (R⁹²は前記と同じ。) 及び (10)-NR⁹³R⁹⁴ (R⁹³、R⁹⁴は前記と同じ。) からなる群から選ばれる。また、R⁹⁵、R⁹⁶、R⁹⁷のいずれか2個の隣接した置換基が一緒になって、-O-(CH₂)_u-O- (uは前記と同じ。) を表してもよい。

2. R²が



である請求項1記載のピロール誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物を有効成分とする医薬組成物。

3. 請求項1又は請求項2記載のピロール誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物を有効成分とする頻尿又は尿失禁治療用医薬組成物。

4. R¹が水素、R²がNH₂、R³がシアノ、R⁴が水素又はアルキル、qが0、Aが(1)置換されていてもよいアリール又は(2)置換されていてもよい芳香族複素環基である請求項1記載のピロール誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物を有効成分とする頻尿又は尿失禁治療用医薬組成物。

5. R¹が水素、R²がNH₂、R³がシアノ、R⁴がメチル、qが0、Aがフェニル、2-フルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル又は3-ピリジルである請求項1又は請求項2記載のピロール誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶

媒和物を有効成分とする頻尿又は尿失禁治療用医薬組成物。

6. R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、 q が0、
Aがフェニル又は4-フルオロフェニルである請求項1記載のピロール誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物を有効成分とする頻尿又は尿失禁治療用医薬組成物。

7. 請求項1記載のピロール誘導体若しくはその薬学に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物。

但し、

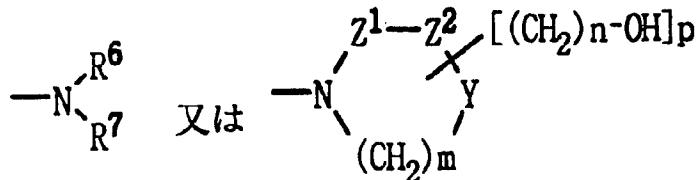
- (1) R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、 R^3 がシアノ、 R^4 がメチル、 q が0、
Aがメチル、フェニル又は4-ヒドロキシフェニルである場合、
- (2) R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、 R^3 がシアノ、 R^4 がメチル、
- (E) q -が- CH_2 -、Aがメチル、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-クロロフェニル又は3-インドリルである場合、
- (3) R^1 が水素、 R^2 がモルホリノ、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、 q が0、
Aがメチル又はフェニルである場合、
- (4) R^1 が水素、 R^2 が1-ピロリジニル、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、
 q が0、Aがフェニル、4-プロモフェニル、4-ニトロフェニル
又は2, 4-ジメチルフェニルである場合、
- (5) R^1 が水素、 R^2 が1-ピペリジニル、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、
 q が0、Aがフェニル又は4-プロモフェニルである場合、
- (6) R^1 が水素、 R^2 がジエチルアミノ、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、 q
が0、Aがメチル、フェニル、4-プロモフェニル又は3-ニトロフェニルである場合、
- (7) R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、 R^3 がシアノ、 R^4 がメチル、

- (E) q-が-CH₂CH₂-、Aがメチルである場合、
- (8) R¹が水素、R²がNH₂、R³がシアノ、R⁴がn-プロピル、
- (E) q-が-CH₂-、Aがメチルである場合、
- (9) R¹が水素、R²がNH₂、R³がシアノ、R⁴がメチル、
- (E) q-が-CH(CH₃)CH₂-、Aがメチルである場合、
- (10) R¹が水素、R²がNH₂、R³がシアノ、R⁴がエチル、qが0、Aがメチルである場合、
- (11) R¹が水素、R²がメチルアミノ、R³がシアノ、R⁴がメチル、qが0、Aがメチルである場合、
- (12) R¹が水素、R²が2-オキソピロリジン-1-イル、R³がシアノ、R⁴がメチル、qが0、Aがメチルである場合、
- (13) R¹が水素、R²が1-ピペリジニル、R³がシアノ、R⁴がメチル、qが0、Aがフェニルである場合、
- (14) R¹が水素、R²がn-ブチルアミノ、R³がシアノ、R⁴が水素、qが0、Aがフェニルである場合、
- (15) R¹が水素、R²がメチル、R³がシアノ、R⁴がメチル、qが0、Aがメチル又はフェニルである場合、
- (16) R¹が水素、R²がメチル、R³がカルバモイル、R⁴がメチル、qが0、Aがメチルである場合、
- (17) R¹が水素、R²がメチル、R³がカルバモイル、R⁴が水素、qが0、Aがメチル又はフェニルである場合、
- (18) R¹が水素、R²がメチル、R³がシアノ、R⁴が水素、qが0、Aがメチル、又はフェニルである場合、
- (19) R¹が水素、R²がメチル、R³がシアノ、R⁴が水素、

— (E) q — $\text{C}\text{H}(\text{C}\text{H}_3)\text{C}\text{H}_2$ —、 A がメチルである場合、
 (20) R¹ が水素、 R² がフェニル、 R³ がシアノ、 R⁴ が水素、 q が 0、
 A がメチル又はフェニルである場合、
 (21) R¹ が水素、 R² がイソブチル、 R³ がシアノ、 R⁴ が水素、 q が
 0、 A がメチルである場合、
 (22) R¹ が水素、 R² が 4-メトキシカルボニルフェニル、 R³ がシア
 ノ、 R⁴ が水素、 q が 0、 A がメチルである場合、
 (23) R¹ が水素、 R² が 4-メトキシカルボニルフェニル、 R³ がシア
 ノ、 R⁴ が水素、 — (E) q — CH_2 —、 A がメチルである場合、
 (24) R¹ が水素、 R² が 2-チエニル、 R³ がシアノ、 R⁴ が水素、 q
 が 0、 A が 2-チエニル又は 2-フラニルである場合、
 (25) R¹ が水素、 R² が 4-ニトロフェニル、 R³ がシアノ、 R⁴ が水
 素、 q が 0、 A がフェニルである場合、
 (26) R¹ が水素、 R² が 1-イソキノリニル、 R³ がシアノ又はカルバ
 モイル、 R⁴ が水素、 q が 0、 A がフェニルである場合、
 (27) R¹ が水素、 R² が 2-フラニル、 R³ がシアノ、 R⁴ が水素、 q
 が 0、 A が 2-チエニル又は 2-フラニルである場合、
 (28) R¹ が水素、 R² がメチル、 R³ がシアノ、 R⁴ がメチル、
 — (E) q — CH_2 —、 A がメチルである場合、

を除く。

8. R² が



である請求項 7 記載のピロール誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物を有効成分とする医薬組成物。

9. R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素又はアルキル、 q が0、Aが(1)置換されていてもよいアリール又は(2)置換されていてもよい芳香族複素環基である請求項 7 記載のピロール誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物。

10. R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、 R^3 がシアノ、 R^4 がメチル、 q が0、Aが2-フルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル又は3-ピリジルである請求項 7 記載のピロール誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物。

11. R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素、 q が0、Aがフェニル又は4-フルオロフェニルである請求項 7 記載のピロール誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01526

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl⁶ C07D207/335, 207/34, 401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 409/04, 413/04, 417/04, 491/52, A61K31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl⁶ C07D207/335, 207/34, 401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 409/04, 413/04, 417/04, 491/52, A61K31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 93/19067, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), September 30, 1993 (30. 09. 93), Full descriptions & JP, 7-508260, A	1 2 - 11
X A	JP, 4-288075, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), October 13, 1992 (13. 10. 92), Full descriptions & EP, 480204, A & NO, 9103750, A & AU, 9183454, A & CA, 2052125, A & FI, 9104163, A & HU, 59404, A & ZA, 9107228, A & CN, 1059723, A & PT, 99038, A & US, 5210092, A & US, 5215994, A	1 2 - 11
X A	JP, 2-292327, A (Miles Inc.), December 3, 1990 (03. 12. 90), Full descriptions & EP, 389904, A & AU, 9052357, A & CA, 2010170, A & US, 5021586, A & US, 5068355, A	1, 7 2-6, 8-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search September 24, 1996 (24. 09. 96)	Date of mailing of the international search report October 8, 1996 (08. 10. 96)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01526

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 2-167203, A (American Cyanamid Co.), June 27, 1990 (27. 06. 90), Full descriptions & EP, 358047, A & BR, 8904519, A & PH, 26215, A	1 2 - 11
X A	JP, 1-252628, A (Miles Inc.), October 9, 1989 (09. 10. 89), Full descriptions & EP, 314009, A & AU, 8824330, A & US, 4886625, A & AU, 9066507, A & US, 5210217, A	1, 7 2-6, 8-11
X A	JP, 1-104042, A (American Cyanamid Co.), April 21, 1989 (21. 04. 89), Full descriptions & BR, 8803788, A & AU, 8820117, A & DK, 8804224, A & FI, 8803554, A & ZA, 8805541, A & US, 4857651, A & EP, 347488, A & CN, 1039807, A & US, 5010098, A & DD, 295834, A & AU, 9171052, A & CN, 1039807, A & IL, 87222, A & FI, 9303493, A & IL, 99177, A & PH, 26180, A & PH, 26421, A & CZ, 8805360, A	1 2 - 11
X A	JP, 1-135701, A (American Cyanamid Co.), May 29, 1989 (29. 05. 89), Full descriptions & EP, 312723, A & AU, 8824187, A & DK, 8805883, A & ZA, 8807902, A & US, 4929634, A	1 2 - 11
X A	DD, 143426, A (Ger. Dem. Rep.), August 20, 1980 (20. 08. 80), Full descriptions (Family: none)	1 2 - 11
P,X P,A	J. Heterocycl. Chem., 33(1), (1996), p. 161-8, Girolamo Cirrincione et al., "Reactivity of aminopyrroles: Protonation(a)"	1, 2 3 - 11
X A	J. Chem. Res., Synop., (8), (1992), p. 266-7, Sze-Ming Lee et al., "The synthesis and chemistry of azolenines. Part 22. Alternative pathways in the reaction between 1-chloroalkylidenemalononitriles and 2-methyl-3-phenyl-2H-azirine"	1 2 - 11
X A	Egypt. J. Pharm. Sci., 32(1-2), (1991), p. 303-14, N. G. Hares et al., "Synthesis and antibacterial activity of some 4-oxopyrrolo (1,2-a)pyrimidine 3-caarboxylic acid derivatives"	1, 2 3 - 11
X A	J. Indian. Chem. Soc., 68(7), (1991), p. 396-7, Chaitanya G. Dave et al., "Study of reaction between 2-amino-3-cyanopyrroles and isothiocyanates. Synthesis of 4-aminopyrrolo (2,3-d)-pyrimidine-2(3H)-thiones"	1, 2 3 - 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01526

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Indian J. Chem., Sect. B. 27B(8), (1988), p. 778-80, Chaitanya G. Dave et al., "Synthesis & biological activity of pyrrolo(2,3-d) pyrimidines"	1 2 - 11
X A	Farmaco, Ed. Sci., 43(1), (1988), p. 103-12, M. T. Cocco et al., "Synthesis and biological activity of some pyrrole derivatives"	1, 2 3 - 11
X A	J. Heterocycl. Chem., 23(2), (1986), p. 397-400, Werner Zimmermann et al., "Synthesis of substituted pyrrolo(1,2-a)(1,3)diazepine. A correction"	1, 7 2-6, 8-11
X A	Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 318(10), (1985), p. 953-4, Gerd Folkers et al., "Ein Weg zu N-1-heterocyclisch substituierten 5-Nitrobenzimidazolen"	1, 7 2-6, 8-11
X A	Liebigs Ann. Chem., (12), (1983), p. 2066-72, Nabih S. Giegis et al., "Synthesis of 3-aryl-3,7-dihydro-4H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-imines"	1 2 - 11
X A	Heterocycles, 20(5), (1983), p. 829-37, Gaetano Dattolo et al., "Reactivity of 3-diazopyrroles. Part 2"	1 2 - 11
X A	J. Pharm. Sci., 70(2), (1981), p. 135-40, J. Walter Sowell et al., "Synthesis of alkylaminoalkylamides of substituted 2-aminopyrroles as potential local anesthetic and antiarrhythmic agents I: α -amines"	1, 2 3 - 11
X A	J. Labelled Compd. Radiopharm., 16(6), (1979), p. 803-7, I. L. Honigberg et al., "Synthesis of 3-cyano-4-methyl-5(14C)-methyl-2-(5-14C) pyrrolyloxamic acid"	1, 2 3 - 11
X A	J. Pharm. Sci., 69(4), (1980), p. 473-5, Debra L. Powers et al., "Anticonvulsant Properties of selected pyrrolo(2,3-d)pyrimidine-2,4-diones and intermediates"	1, 2 3 - 11
X A	J. Heterocycl. Chem., 16(5), (1979), p. 929-33, Sandra Rae Etson et al., "Synthesis of Substituted Pyrrolo(2,3-d)pyrimidine-2,4-diones"	1, 2 3 - 11
X A	Heterocycles, 10, (1978), p. 261-4, Tetsuo Kato et al., "Reaction of β -amino-crotonamides with α -haloketones and α -hydroxyketones"	1 2 - 11
X A	Synthesis, (3), (1979), p. 217-8, Ronald J. Mattson et al., "Selective N-1-methylation of	1, 7 2-6, 8-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01526

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	2-aminopyrroles with sodium hydride and dimethyl sulfate"	
X A	J. Pharm. Sci., 68(3), (1979), p. 317-20, Ronald W. Johnson et al., "Synthesis of substituted 2-aminopyrrole analogs of lidocaine I"	1, 2 3 - 11
X A	J. Org. Chem., 43(22), (1978), p. 4273-6, Isabel A. Benages et al., "2-Chloroacrylonitrile as a cyclodipolarophile in 1,3-cycloadditions. 3-cyanopyrroles"	1 2 - 11
X A	J. Heterocycl. Chem., 14(3), (1977), p. 383-5, Ronald W. Johnson et al., "Synthesis of substituted 2-amino-3-cyano-4-methylpyrroles"	1, 2 3 - 11
X A	Khim. Geterotsikl. Soedin., (12), (1976), p. 1677-81, Shvedov V.I. et al., "Synthesis of pyrrolo(1,2-a)pyrimidine derivatives"	1 2 - 11
X A	J. Prakt. Chem., 318(4), (1976), p. 663-70, Von K. Gewald et al., "Reaction of .alpha.-cyano-.gamma.-halocrotononitriles with amines"	1 2 - 11
X A	Khim. Geterotsikl. Soedin., (9), (1975), p. 1217-24, Shvedov V. I. et al., "Synthesis of substituted 2-amino-3-cyanopyrroles"	1 2 - 11
X A	Synthesis, (1), (1974), p. 55-6, Roy A. Crochet, Jr. et al., "N-monoalkylation of primary aromatic amines with trialkyl orthocarboxylates and sodium borohydride"	1 2 - 11
X A	Chem. Ber., 105(4), (1972), p. 1258-78, Rolf Huisgen et al., "1,3-Dipolar cyclo-additions. 62. Benzonitrile 4-nitrobenzylide and its reactions with carbon-carbon double and triple bonds"	1 2 - 11
X A	J. Chem. Soc. B, (1), (1970), p. 79-81, L. F. Elsom et al., "Pyrrole Studies. Part XIV. Spectroscopic characteristics of cyanopyrroles"	1 2 - 11
X A	J. Org. Chem., 31(12), (1966), p. 4110-18, Eleftheria K. Evangelidou et al., "Acid-catalyzed condensation of a Resisert compound with acrylonitrile"	1 2 - 11

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D207/335, 207/34, 401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 409/04, 413/04, 417/04, 491/52,
A61K31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D207/335, 207/34, 401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 409/04, 413/04, 417/04, 491/52,
A61K31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 93/19067, A1 (藤沢薬品工業株式会社), 30. 9月. 1993 (1
A	30. 09. 93), 全文&JP, 7-508260, A	2-11
X	JP, 4-288075, A (藤沢薬品工業株式会社), 13. 10月. 1992 (1
A	13. 10. 92), 全文&EP, 480204, A&NO, 9103750, A& AU, 9183454, A&CA, 2052125, A&FI, 9104163, A &HU, 59404, A&ZA, 9107228, A&CN, 1059723, A& PT, 99038, A&US, 5210092, A&US, 5215994, A	2-11
X	JP, 2-292327, A (マイルス・インコーポレーテッド),	1, 7
A	3. 12月. 1990 (03. 12. 90), 全文&EP, 389904, A& AU, 9052357, A&CA, 2010170, A&US, 5021586, A &US, 5068355, A	2-6, 8-11

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 24. 09. 96

国際調査報告の発送日

08.10.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

富永 保



4C 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C(続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	J P, 2-167203, A (アメリカン・サイアナミド・カンパニー),	1
A	27. 6月. 1990 (27. 06. 90), 全文&EP, 358047, A&BR, 8904519, A&PH, 26215, A	2-11
X	J P, 1-252628, A (マイルス・インコーポレーテッド),	1, 7
A	9. 10月. 1989 (09. 10. 89), 全文&EP, 314009, A&AU, 8824330, A&US, 4886625, A&AU, 9066507, A&US, 5210217, A	2-6, 8-11
X	J P, 1-104042, A (アメリカン・サイアナミド・カンパニー),	1
A	21. 4月. 1989 (21. 04. 89), 全文&BR, 8803788, A&AU, 8820117, A&DK, 8804224, A&FI, 8803554, A&ZA, 8805541, A&US, 4857651, A&EP, 347488, A&CN, 1039807, A&US, 5010098, A&DD, 295834, A&AU, 9171052, A&CN, 1039807, A&, IL, 87222, A&FI, 9303493, A&IL, 99177, A&PH, 26180, A&PH, 26421, A&CZ, 8805360, A	2-11
X	J P, 1-135701, A (アメリカン・サイアナミド・カンパニー),	1
A	29. 5月. 1989 (29. 05. 89), 全文&EP, 312723, A&AU, 8824187, A&DK, 8805883, A&ZA, 8807902, A&US, 4929634, A	2-11
X	DD, 143426, A (Ger. Dem. Rep.), 20. 8月. 1980 (20. 08. 80), 全文(ファミリーなし)	1 2-11
P, X	J. Heterocycl. Chem., 33(1), (1996), p. 161-8, Girolamo Cirrincione et al.,	1, 2
P, A	"Reactivity of aminopyrroles: Protonation[a]"	3-11
X	J. Chem. Res., Synop., (8), (1992), p. 266-7, Sze-Ming Lee et al., "The synthesis and	1
A	chemistry of azolenines. Part 22. Alternative pathways in the reaction between 1-chloroalkylidenemalononitriles and 2-methyl-3-phenyl-2H-azirine"	2-11
X	Egypt. J. Pharm. Sci., 32(1-2), (1991), p. 303-14, N.G. Hares et al., "Synthesis and	1, 2
A	antibacterial activity of some 4-oxopyrrolo [1,2-a]pyrimidine 3-carboxylic acid derivatives"	3-11
X	J. Indian. Chem. Soc., 68(7), (1991), p. 396-7, Chaitanya G. Dave et al., "Study of	1, 2
A	reaction between 2-amino-3-cyanopyrroles and isothiocyanates. Synthesis of 4-aminopyrrolo[2,3-d]-pyrimidine-2(3H)-thiones"	3-11
X	Indian J. Chem., Sect. B, 27B(8), (1988), p. 778-80, Chaitanya G. Dave et al.,	1
A	"Synthesis & biological activity of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines"	2-11
X	Farmaco, Ed. Sci., 43(1), (1988), p. 103-12, M.T. Cocco et al., "Synthesis and	1, 2
A	biological activity of some pyrrole derivatives"	3-11
X	J. Heterocycl. Chem., 23(2), (1986), p. 397-400, Werner Zimmermann et al.,	1, 7
A	"Synthesis of substituted pyrrolo[1,2-a][1,3]diazepine. A correction"	2-6, 8-11
X	Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 318(10), (1985), p. 953-4, Gerd Folkers et al., "Ein	1, 7
A	Weg zu N-1-heterocyclisch substituierten 5-Nitrobenzimidazolen"	2-6, 8-11

C(続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X A	Liebigs Ann. Chem., (12), (1983), p. 2066-72, Nabih S. Giegis et al., "Synthesis of 3-aryl-3,7-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-imines"	1 2-11
X A	Heterocycles, 20(5), (1983), p. 829-37, Gaetano Dattolo et al., "Reactivity of 3-diazopyrroles. Part 2"	1 2-11
X A	J. Pharm. Sci., 70(2), (1981), p. 135-40, J. Walter Sowell et al., "Synthesis of alkylaminoalkylamides of substituted 2-aminopyrroles as potential local anesthetic and antiarrhythmic agents I: α -amines"	1, 2 3-11
X A	J. Labelled Compd. Radiopharm., 16(6), (1979), p. 803-7, I. L. Honigberg et al., "Synthesis of 3-cyano-4-methyl-5(¹⁴ C)-methyl-2-(5- ¹⁴ C)pyrrolyloxamic acid"	1, 2 3-11
X A	J. Pharm. Sci., 69(4), (1980), p. 473-5, Debra L. Powers et al., "Anticonvulsant Properties of selected pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones and intermediates"	1, 2 3-11
X A	J. Heterocycl. Chem., 16(5), (1979), p. 929-33, Sandra Rae Etson et al., "Synthesis of Substituted Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones"	1, 2 3-11
X A	Heterocycles, 10, (1978), p. 261-4, Tetsuo Kato et al., "Reaction of β -amino-crotonamides with α -haloketones and α -hydroxyketones"	1 2-11
X A	Synthesis, (3), (1979), p. 217-8, Ronald J. Mattson et al., "Selective N-1-methylation of 2-aminopyrroles with sodium hydride and dimethyl sulfate"	1, 7 2-6, 8-11
X A	J. Pharm. Sci., 68(3), (1979), p. 317-20, Ronald W. Johnson et al., "Synthesis of substituted 2-aminopyrrole analogs of lidocaine I"	1, 2 3-11
X A	J. Org. Chem., 43(22), (1978), p. 4273-6, Isabel A. Benages et al., "2-Chloroacrylonitrile as a cyclodipolarophile in 1,3-cycloadditions. 3-cyanopyrroles"	1 2-11
X A	J. Heterocycl. Chem., 14(3), (1977), p. 383-5, Ronald W. Johnson et al., "Synthesis of Substituted 2-amino-3-cyano-4-methylpyrroles"	1, 2 3-11
X A	Khim. Geterotsikl. Soedin., (12), (1976), p. 1677-81, Shvedov V. I. et al., "Synthesis of pyrrolo[1,2-a]pyrimidine derivatives"	1 2-11
X A	J. Prakt. Chem., 318(4), (1976), p. 663-70, Von K. Gewald et al., "Reaction of α -cyano- γ -halocrotononitriles with amines"	1 2-11
X A	Khim. Geterotsikl. Soedin., (9), (1975), p. 1217-24, Shvedov V. I. et al., "Synthesis of substituted 2-amino-3-cyanopyrroles"	1 2-11
X A	Synthesis, (1), (1974), p. 55-6, Roy A. Crochet, Jr. et al., "N-monoalkylation of primary aromatic amines with trialkyl orthocarboxylates and sodium borohydride"	1 2-11
X A	Chem. Ber., 105(4), (1972), p. 1258-78, Rolf Huisgen et al., "1,3-Dipolar cycloadditions. 62. Benzonitrile 4-nitrobenzylide and its reactions with carbon-carbon double and triple bonds"	1 2-11
X A	J. Chem. Soc. B, (1), (1970), p. 79-81, L. F. Elsom et al., "Pyrrole Studies. Part XIV. Spectroscopic characteristics of cyanopyrroles"	1 2-11

C(続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X A	J. Org. Chem., 31(12), (1966), p. 4110-18, Eleftheria K. Evangelidou et al., "Acid-catalyzed condensation of a Reissert compound with acrylonitrile"	1 2-11